ONDERZOEKINGEN OVER CHOLESTERINE

DOOR C. H. DELPRAT

ONDERZOEKINGEN OVER CHOLESTERINE

ONDERZOEKINGEN OVER CHOLESTERINE

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS PROF. J. K. A. WERTHEIM SALOMONSON, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 13 DECEMBER 1921, DES NAMIDDAGS TE $4^3/_4$ UUR, DOOR

CONSTANT HENRI DELPRAT

GEBOREN 7 FEBRUARI 1891 TE AMSTERDAM

A. H. KRUYT — UITGEVER — AMSTERDAM

AAN MIJN OUDERS
AAN MIJN AANSTAANDE VROUW

Gaarne grijp ik de gelegenheid, die mij geboden wordt bij het beëindigen van dit proefschrift aan, om U hoogleeraren der Medische en Philosophische faculteiten voor het van U genoten onderwijs dank te zeggen.

Alvorens echter diegenen onder U, met wie ik, hetzij in mijn studententijd, hetzij later in mijn assistententijd in nauwer contact getreden ben, meer speciaal voor het geschonkene te danken, wensch ik een woord te wijden aan hetgeen ik van een anderen medischen leermeester mede gekregen heb: Vader, U in de allereerste plaats geldt de dank op dit oogenblik, wien ik de keuze van medische beroep te danken heb, de leiding gedurende mijn geheelen studententijd, maar niet het minst het voorbeeld, dat gij mij dagelijks gaaft. Niet alleen door de wijze waarop gij de medische kennis beheerschte, maar nog veel meer door de tallooze ongeuite lessen, die het zien van Uw dagelijksch optreden als mensch en het stellen van het belang van Uw patiënten boven dat van Uzelve mij schonk en die mij tot navolging zullen prikkelen. Ik beschouw Uw voorbeeld als een even waardevol bezit als de medische kennis in den engeren zin des woord.

In de tweede plaats geldt mijn dank U, hooggeleerde PEL, al mocht ik door Uw dood slechts zeer kort het voorrecht genieten als Uw assistent werkzaam te zijn; als leermeester zult gij altijd een zeer grooten indruk op mij achter laten.

Hooggeleerde SNAPPER, hooggeachte promotor, in deze korte regels kan ik niet alles uitdrukken wat ik U verschuldigd ben in de jaren dat ik Uw assistent was en dat gij mij in de gelegenheid steldet op Uw laboratorium dit proef-

schrift te bewerken. Niet het minst heb ik gewaardeerd de vriendschappelijke omgang met mij, doch ook de wijze waarop gij mij het grootste deel van mijn medische kennis hebt bijgebracht; Uw snelle en critische blik aan het ziekbed en de doortastende wijze waarop gij het heil der U toevertrouwde patiënten behartigt, hoop ik mij steeds in gedachten te houden en in practijk te brengen.

Ook U hooggeleerde LAQUEUR, ben ik veel dank verschuldigd, zoowel voor Uw vriendschap, als voor Uw hulp, mij verleend bij het samenstellen van dit proefschrift.

De tijd, dien ik in Uw laboratorium mocht doorbrengen, hooggeleerde VAN RIJNBERK was voor mij van groote waarde.

U zeergeleerde BOSSCHA, ben ik zeer dankbaar voor de buitengewoon aangename wijze, waarop ik onder Uwe leiding in het mobilisatie-tijdperk werkzaam kon zijn in het stedelijk ziekenhuis te Utrecht. De tijd in Uw ziekenhuis doorgebracht behoort tot de aangenaamste van mijn assistententijd en Uw nuchter oordeel aan het ziekbed zal mij hoop ik nog lang ten voorbeeld strekken.

Zeergeleerde STEENSMA, voor de vele kennis, die ik in Uw goed ingericht laboratorium in Utrecht mocht vergaren, blijf ik U nog elken dag dankbaar.

Zeergeleerde mejuffrouw KOOY, ook aan U hier ter plaatse een woord van dank, niet het minst voor de wijze waarop U mij bijbracht hoe een jeugdig assistent zijn werk hoort op te vatten. Nacht en dag stond U gereed om ons behulpzaam te zijn en ook aan U is het voor een groot deel te danken dat mijn Utrechtsche assistententijd zoo aangenaam is geweest.

Ten slotte nog een woord van dank aan allen, die mij op eenige wijze bij het bewerken van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest.

INLEIDING.

Toen FOKKE MEURSING in 1918 zijn bijdrage tot de kennis van het senium publiceerde [1]), trok dat gedeelte zijner beschouwingen, dat betrekking had op het voorkomen van galsteenen bij oude menschen, onze aandacht. Men was algemeen gewend aan het denkbeeld, dat galsteenen, hoewel niet uitsluitend, dan toch in overwegende mate bij de vrouw voorkwamen; niet alleen die galsteenen, welke tot de galsteenziekte aanleiding gaven, maar ook de z.g. latente galsteenen, welke eerst bij de obductie als een toevallige vondst werden aangetroffen.

De conclusies, waartoe FOKKE MEURSING kwam, na het onderzoek van ong. 4000 cadavers in het path. anat. instituut in het Binnen-Gasthuis alhier, waren zeer merkwaardig. Uit zijne gegevens *) bleek nam. het volgende: van 2335 mannelijke cadavers tot en met 70 jaar vond hij bij 89, d. i. bij 3.8 %, galsteenen; van 1444 vrouwelijke cadavers tot en met 70 jaar vond hij bij 228 galsteenen, d. i. bij ong. 16 %. Van 328 mannelijke cadavers tusschen 70 en 80 jaar hadden 30, d. i. ruim 9 %, galsteenen; van 294 vrouwelijke cadavers van 70 tot 80 jaar werd 98 maal, d. i. bij ruim 33 %, galsteenen gevonden. In het 9e decennium vond hij bij 74 secties

*) De getallen van de verschillende leeftijden zijn m. i. voldoende vergelijkbaar, hoewel beide categorieën niet over een even groot aantal loopen.

[1]) N. T. v. G. 1918 I.

van mannen 20 maal galsteenen, d. i. ruim 26 %; bij secties van vrouwen op dien leeftijd, 35 maal, of 31 %.

TABEL I.

Obducties bij :

Leeftijd	MANNEN			VROUWEN		
	Aantal	Galsteenen	%	Aantal	Galsteenen	%
Tot 70 j.	2335	89	3.8	1444	228	16
Tot 80 j.	328	30	9.	294	98	33
Tot 90 j.	74	20	26.	111	35	31

Men ziet dus, dat, terwijl het percentage van de cadavers die galsteenen bevatten, met den leeftijd stijgt, van beide geslachten het mannelijke het sterkst toeneemt. (De verschillen tusschen mijne cijfers en die van FOKKE MEURSING zijn te verklaren uit het feit, dat FOKKE MEURSING rekent *tot* den 70 jarigen leeftijd en in mijne opgave *tot en met* dien leeftijd wordt gerekend.)

Volgens de *sexe* verdeeld vond MEURSING boven het 40e levensjaar bij mannen in 6.9 % der gevallen, bij vrouwen in $22^1/_2$ %, galsteenen. Vergelijkt men deze getallen met die, welke voor menschen boven het 80e jaar werden vastgesteld, dan blijkt, dat bij mannen op dien leeftijd de frequentie bijna 4 maal zoo groot is, maar bij vrouwen slechts met een derde is toegenomen. De getallen, naast elkander geplaatst, zijn dan voor mannen 6.9 % en 26 %, voor vrouwen $22^1/_2$ % en 31 %.

Ook uit de statistiek van SCHWARZ [1]), hoewel over een veel kleiner materiaal loopend, blijkt, dat het aantal gal-

[1]) WÜRZBURGER Abhandl. 1908. 8 blz. 225.

steenen bij mannen eerst op ouderen leeftijd sterker toeneemt dan bij vrouwen.

Volgens CHAUFFARD en zijne school [1]) zou bij verreweg de meeste galsteenlijders ook bij hen, die geen klinische verschijnselen dezer ziekte vertoonden, hypercholesterinaemie gevonden worden. Vond men dus werkelijk bij de *oude* menschen een belangrijk hooger gehalte van deze stof in het bloed dan normaal, dan zou dit de genoemde opvatting van CHAUFFARD steunen. Een steun, die niet overbodig mag geoordeeld worden, daar de beschouwingen, die hij in zijn bekend boek ontwikkelt, niet zonder critiek gebleven zijn.

Op voorstel van Prof. SNAPPER besloten wij dus bij menschen van hoogen leeftijd het cholesterine-gehalte van het serum te bepalen, om te zien of dit werkelijk bij hen grooter was dan op andere leeftijden.

Wel is waar hadden DENIS, BECQUEREL en RODIN [2]) reeds vroeger medegedeeld, dat het chol.-gehalte met het toenemen der jaren steeg, maar aan deze mededeelingen, die bijna een eeuw geleden zijn, kan men niet veel waarde meer hechten, daar een goede methode voor de quantitatieve bepaling van het cholesterine eerst uit de laatste jaren dateert.

---

[1]) Leçons sur la lithiase biliaire, CHAUFFARD.

[2]) Gecit. naar SCHLESINGER, Krankheiten des höheren Lebensalters.

HOOFDSTUK I.

Hypercholesterinaemie en Galsteenen.

In het algemeen is omtrent de *samenstelling van het bloed* op *ouderen* leeftijd [1]) weinig bekend en het bekende bepaalt zich voornamelijk tot de morphologie en de chemie van het bloed. Maar de opgaven der verschillende schrijvers loopen zeer uiteen. Zoo zou het aantal *erythrocyten* en in verband daarmede het *haemoglobine-gehalte* volgens den een (Nothnagel) normale of subnormale waarden vertoonen, volgens anderen (Grawitz) zou in het senium het aantal erythrocyten dikwijls sterk toegenomen zijn, ook wanneer men de ziekten, die op hoogeren leeftijd wel eens tot hyperglobulie aanleiding geven, zooals stuwingstoestanden, uitdrukkelijk uitsluit.

Schlesinger vond, dat de erythrocyten in het senium bij de meest uiteenloopende ziekten opvallend minder haemoglobine bevatten, dus een lagen kleur-index vertoonen (0.4—1). Hij spreekt dan van seniele „chlorose", m. i. ten onrechte, omdat chlorose nog met andere dan uitsluitend morphologische afwijkingen in het bloed gepaard gaat.

Omtrent het aantal *leucocyten* op ouderen leeftijd [2]) [3]) loopen de meeningen eveneens uiteen. De overheerschende

---

[1]) Schlesinger, Krankheiten des höheren Lebensalters.

[2]) Dobrovici, Les leucocytes chez les vieillards. Ct. r. de la Soc. de Biol, 11 Juni 1904.

[3]) Jolly, Ct. r. de la Soc. de Biol, 23 Oct. 1897.

meening is echter wel, dat, hoewel het aantal leucocyten op de normale hoogte blijft, er een verschuiving plaats vindt ten voordeele van de polynucleaire leucocyten. BILLIGHEIMER [1]) evenwel vond eene verschuiving ten gunste der lymphocyten.

Het *S. G.* van het bloed en van het serum wordt als hooger dan normaal opgegeven; het *eiwit-gehalte* van het serum evenwel op de gewone hoogte (refractometer).

Voegt men hier nu nog aan toe, dat QUINQAUD (1883) [2]) het *ureum-gehalte* van het bloed op hoogen leeftijd tweemaal zoo hoog vond als normaal — iets wat niet onverklaarbaar zou zijn, daar er wel weinig grijsaards gevonden zullen worden, die geen sclerotische veranderingen in de nieren hebben — dan is daarmede in het kort alles gezegd, wat ik over de *morphologie en de chemie* van het bloed bij oude menschen gevonden heb.

Wij wezen hierboven er reeds op, dat de opvatting van CHAUFFARD, als zou het voorkomen van galsteenen (wanneer wij in dit proefschrift van galsteenen spreken, worden daarmede de cholesterine-steenen bedoeld) gepaard gaan met en afhankelijk zijn van een vermeerdering van het chol.-gehalte van het bloed, niet algemeen gedeeld werd. Reeds vóór hem hadden NAUNYN en zijne medewerkers de galsteenziekte als een *plaatselijk lijden van de galwegen* opgevat en het ontstaan der steenen toegeschreven aan veranderingen, die in de gal en de galwegen plaats grepen (Steinbildender Katarrh). Onder normale omstandigheden blijft de cholesterine van de gal in oplossing, doch reeds

[1]) BILLIGHHIMER, Berl. klin. W. 1920, 9.
[2]) QUINQAUD, gecit. naar SCHLESINGER, l. c.

bij zeer geringe veranderingen in de samenstelling van de gal slaat, volgens de voorstelling van NAUNYN, de cholesterine neer; om de epitheelcellen, als kern, hoopt zich dan het cholesterine op en op die wijze wordt de steen gevormd. Een lichte verandering in de normale, alcalische reactie der gal zou reeds eene praecipitatie van de cholesterine ten gevolge kunnen hebben. Deze verandering kan bijv. reeds intreden door het rijkelijk gebruik van vleesch of door een lichte ontsteking; deze laatste zou, volgens NAUNYN, een verhoogde afscheiding van epitheelcellen in de galwegen doen ontstaan en deze epitheelcellen zouden bij het uiteen vallen het cholesterine leveren. Te samen met een belemmerden afvoer van gal, bijv. ten gevolge van obstipatie, het dragen van een corset, het herhaalde malen doormaken van een graviditeit enz., zou de plaatselijke ontsteking van het slijmvlies der galblaas *het* aetiologisch moment voor de galsteenvorming zijn.

Maar ook NAUNYN'S theorie kon den toets der critiek niet doorstaan. In de eerste plaats had ASCHOFF er op gewezen, dat bij talrijke gevallen van galsteen-aandoening macroscopisch noch microscopisch eenige aanwijzing kon gevonden worden van een vroeger doorgemaakt ontstekingsproces der galblaas, terwijl toch de gevonden steenen zuivere cholesterine-steenen waren.

Verder toonde zijn leerling BACMEISTER aan, dat uit steriele gal, na filtratie, dus na het ontnemen van epitheelcellen, toch zeer gemakkelijk cholesterine kon uitkristalliseeren.

Dan publiceerde DE LANGEN in het Gen. Tijdschrift voor Ned. Indië in 1916 eenige beschouwingen over de chol.-stofwisseling en rassen-pathologie. Daarin deelde hij mede,

dat in Ned. Indië, Japan en andere Oostersche landen, waar de gelegenheid tot het opdoen van ontstekingen van de galwegen rijkelijk aanwezig is, tengevolge van amoebendysenterie, lever-absces, cholangitis, hepatitis, febris typhoidea enz., het voorkomen van werkelijke cholesterinesteenen uiterst zeldzaam is, eene mededeeling, die nog meer beteekenis krijgt, nu hij tevens kon mededeelen, dat het chol.-gehalte van het serum van de inlandsche bevolking van die landen gewoonlijk ongeveer de helft bedraagt van het voor andere landen gevonden bedrag. Van zijne cijfers nemen wij er enkele over: op een polikliniek-materiaal van 15000 interne patiënten, kon slechts éénmaal de diagnose galsteenen gesteld worden en bij 40000 chirurgische en dermatologische patiënten geen enkele maal. Bij 840 secties werden 13 maal galsteenen gevonden, d. i. bij $1^1/_2$ % der cadavers. Deze steenen waren nog grootendeels pigmentsteenen en geen chol.-steenen.

Nu NAUNYN'S, op de morphologie der galsteenen berustende, opvatting van het ontstaan der galsteenen niet houdbaar is gebleken, moeten wij CHAUFFARD'S meening wat meer van nabij beschouwen dan wij in de Inleiding deden. Zooals wij zagen kwam CHAUFFARD aan de hand van zijne bepalingen van het chol.-gehalte van het serum bij lijders aan galsteenen tot de opvatting, dat bij het ontstaan dier steenen de vermeerdering van het chol.-gehalte van het serum een groote rol speelde, een rol zóó groot, dat hij meende de volgende uitspraak te mogen doen: „peut-être aujourd'hui pouvons-nous considérer „comme acquise les bases scientifiques sur lesquelles doit „s'appuyer la pathogénie de la lithiase biliaire."

Met de door GRIGAUT [1)] [2)] in het laboratorium van CHAUFFARD gevonden methode om op nauwkeurige wijze in betrekkelijk kleine hoeveelheden serum het chol. gehalte te bepalen, onderzochten zij dit gehalte in het serum van gravidae en van patiënten met febris typhoidea, twee groepen van personen, van wie de ervaring had geleerd, dat zij dikwijls in hun later leven galsteenen kregen. Hij, e. a. [3)] [4)] vonden, dat, vanaf de 6e maand der graviditeit, het chol.-gehalte aanmerkelijk stijgt, om na den partus plotseling te dalen, dan weder langzaam tot boven de norm te stijgen, weer te dalen, om in de 6e week van het puerperium weder nagenoeg de normale grootte te bereiken. Bij elke bevalling maakt de vrouw dus tweemaal een periode door, waarin haar bloed een aanmerkelijk grootere hoeveelheid chol. bevat dan normaal. Hetzelfde doet zich bij lijders aan febris typhoidea voor: gedurende het febriele stadium vindt men bij hen een vermindering van de hoeveelheid chol., maar in het daarop volgende reconvalescentietijdperk wordt duidelijk meer chol. in het bloed gevonden dan in normale omstandigheden.

Bij twee toestanden dus, die ook reeds aan de oudere clinici bekend waren als predisponeerend tot het verkrijgen van galsteenen, werd gedurende korter of langeren tijd hyper-cholesterinaemie gevonden, hetgeen met de opvatting overeenkomt, welke CHAUFFARD van de aetiologie der cholelithiasis heeft.

---

1) GRIGAUT, Le cycle de la cholésterinémie.
2) Ct. r. de la Soc. de Biol, 25 Nov. 1911.
3) NEUMANN HERMANN, W. kl. W. 1911. 12
4) CHAUFFARD, GUY LAROCHE en GRIGAUT, Ct. r. de la Soc. de Biol, 1 en 8 April 1911.

Toch kan zijne opvatting, hoe belangrijk zij ook is, niet de eenige verklaring voor het ontstaan der galsteenen wezen. Ten eerste toch worden ook bij mannen, speciaal op ouderen leeftijd, galsteenen gevonden en ten tweede zijn lang niet alle vrouwen, die galsteenen hebben, gravida geweest. Zonder twijfel speelt de graviditeit en ook de menstruatie een zeer belangrijke rol in de aetiologie dezer ziekte, maar men kan niet volhouden, dat de oorzaak *uitsluitend* in de in dien toestand bestaande hyper-cholesterinaemie moet gezocht worden, omdat wij ook galsteenen vinden bij patiënten, bij wie geen hyperchol.aemie voorkomt. Evenmin is het aanneembaar, dat al de patiënten met galsteenen, die niet gravida geweest zijn, febris typhoidea gehad zouden hebben of een der andere aandoeningen, zooals nephritis, retentie-icterus, diabetes, progressieve arteriosclerose, waarvan men weet, dat zij een vermeerdering van het chol. in de circulatie geven. Voor deze gevallen nu, waarbij noch anamnestisch noch in den status praesens een oorzaak voor de eventueele hyperchol.aemie te vinden is, neemt CHAUFFARD eene z.g. diathese aan.

CHAUFFARD neemt bij alle galsteenlijders een hyperchol. aemie aan; hij wil deze zelfs gebruiken als een differentiëel diagnosticum tusschen twijfelachtige gevallen van cholelithiasis en andere, niet scherp omschreven abdominale processen. In deze opvatting wordt hij gesteund door HENES [1]), die aan de hand van een 128 gevallen, die door eene operatie geverifiëerd waren, krachtig opkomt voor de klinische waarde van dit symptoom. Daar evenwel onder zijn galsteenlijders ook patiënten zijn, die tengevolge daar-

[1]) HENES, Surgery, Gynaecology. Obstetrics 1916.
[2]) CHAUFFARD, c. s. Ct. r. de la Soc. de Biol, 5 Jan. 1911.

van een min of meer duidelijke retentie-icterus hebben, een aandoening, bij welke, naar algemeen aangenomen wordt (al kon ik dit in mijne gevallen niet bevestigen), *reeds als zoodanig* een met den graad van den icterus evenredige hyperchol.aemie bestaat, vindt deze meening vele bestrijders (in de Amerikaansche literatuur bijv. REIMANN en MAGOUN) [1]) die niet nalaten er op te wijzen, dat het maar al te dikwijls gebeurt, dat zelfs bij patiënten met uitgesproken galsteenlijden eene normale of subnormale hoeveelheid cholesterine gevonden werd [2]). Wel is waar wil CHAUFFARD dit verklaren door aan te nemen, dat door uitkristallisatie van cholesterine in de galblaas, in de retina (retinitis albuminurica) of in een atheromateuse aorta cholesterine aan de circulatie onttrokken is, maar dit schijnt ons een zeer gedwongen verklaring toe; de depots van chol. toch, die op deze wijze in het lichaam gevormd worden, zijn uiterst klein en wel is waar op de een of andere wijze ontstaan uit de chol. van het bloed of uit verval van cellen, maar het lichaam krijgt toch van buiten af steeds nieuwe hoeveelheden chol. toegevoegd, die via het darmkanaal weer in de bloedbaan komen, zoodat het elders vastgelegde toch weer betrekkelijk spoedig aangevuld kan worden.

Dat de gal-retentie van grooten invloed is op de vermeerdering van het chol.-gehalte van het bloed, blijkt ook wel daaruit, dat de meeste leverziekten, die ten gevolge van gal-retentie met icterus verloopen, een hyperchol.aemie vertoonen. D. KLINKERT [3]) vond in 4 gevallen van carcinoma hepatis met icterus een gemiddeld chol.-gehalte van het

---

[1]) Surgery, Gynaecology, Obstetrics 1918.
[2]) DENIS, Journ. of biol. Chem. 29.
[3]) Berl. klin. W. 18. 1913.

bloed boven de 2800 mgr. per L., daarentegen in een geval van cholelithiasis met icterus slechts 2390 mgr. per L., dus liggende binnen de normale grenzen. In zijne gevallen van carcinoma hepatis en van cirrhosis hepatis, beide zonder icterus, vond hij lage waarden. In 2 gevallen van galsteenen zonder geelzucht bestond geen vermeerdering van het chol.-gehalte. Toch wijst KLINKERT er m. i. te recht op, dat men de hyperchol.aemie bij retentie-icterus niet alleen daardoor verklaren kan, dat de gal niet meer langs den gewonen weg kan af stroomen, want in dat geval zou in de eerste plaats de graad van icterus gelijken tred moeten houden met de toeneming van chol. en zou in de tweede plaats bij elke retentie-icterus hyperchol.aemie moeten voorkomen, hetgeen beide niet uitkomt.

Wij zagen hierboven reeds, dat ons eigen onderzoek ons leerde, dat dit parallel gaan van den graad van den icterus met het chol.-gehalte van het serum, door ons niet bevestigd kon worden. Wij laten het resultaat van dit eigen onderzoek in de hier onderstaande tabel volgen:

TABEL II.

Verhouding tusschen serum-chol. en graad van retentie-icterus.

		Hoeveelheid cholesterine per L.		
		1e Bepaling	2e Bepaling	Gemiddelde
Geval 1.	Complete choledochus-afsluiting.	3250 mgr.	3250 mgr.	3250 mgr.
2.	Idem.	1775 „	1225 „	1500 „
3.	Idem.	1800 „		1800 „
4.	Incomplete choledochus-afsluiting.	2950 „	2900 „	2925 „
5.	Idem.	2450 „	1800 „	2150 „

Uit deze tabel zien wij dus, dat in geval 2 en 3 met *complete* choledochus-afsluiting en dus met sterken retentie-

icterus, het chol.-gehalte zeker niet boven het normale was; dat daarentegen in geval 4 met *incomplete* choledochus-afsluiting en dus onvolledigen retentie-icterus een verhoogd chol.-gehalte voorkwam, bijna zoo hoog als in geval 1 met volkomen afsluiting. Ook in geval 5 met onvolledige afsluiting was het chol.-gehalte aan den hoogen kant.

Bij deze verklaring vergeet men, volgens KLINKERT, wel wat al te zeer, dat de $1^1/_2$ gr. chol., die anders met de gal in den darm uitgestort wordt, niet verloren is, maar ook weder opgenomen wordt en via het lymphe-stelsel weder in de bloedbaan belandt. Of ook de lever bij de vorming van het chol. een rol speelt, is nog niet voldoende bekend.

Het is niet mogelijk en het heeft ook geen nut om in dit proefschrift een volledig overzicht te willen geven van alle onderzoekingen, die over het voorkomen van de hoeveelheid cholesterine bij galsteenlijders of bij gevallen van retentie-icterus, gepubliceerd zijn. Wat de een uit zijne onderzoekingen meent te mogen afleiden, wordt door den ander bestreden. Vindt CHAUFFARD een hyperchol.aemie bij nagenoeg alle gevallen van galsteenlijden, zoo vindt DENIS bij 9 door operatie gecontroleerde gevallen van galsteenziekte *geen* hyperchol.aemie, ook niet bij vele gevallen van icterus.

Wij zagen uit de cijfers van FOKKE MEURSING (bladz. 1), dat bij oude menschen speciaal bij mannen, de galsteenen met den hoogen leeftijd toenemen; moet nu de vorming dier chol.-steenen in verband gebracht worden met de grootte van de hoeveelheid chol. in het bloed, dan zal men, wanneer de opvattingen van CHAUFFARD juist zijn, bij oude menschen in een overwegend aantal gevallen een grootere

hoeveelheid cholesterine in het bloed moeten vinden, dan bij jongere menschen, waar galsteenen zeldzamer voorkomen.

Het was dus noodzakelijk om dit na te gaan, te meer daar de bovengenoemde mededeeling van DE LANGEN uit Ned. Indië, een belangrijken steun schijnt te geven aan CHAUFFARD'S opvatting.

Ten einde nu een inzicht te krijgen over die hoeveelheid chol. bij bejaarde menschen werd door mij bij een aantal hoogbejaarde mannen en vrouwen het serum hierop onderzocht. Het onderzochte materiaal was deels afkomstig van de Afdeeling van Prof. SNAPPER, deels van andere Afdeelingen in het Binnen-Gasthuis, deels van het Armenhuis in Amsterdam, waartoe mij de welwillende medewerking van Dr. S. J. DE LANGE in staat stelde.

Alvorens de resultaten van onze bepalingen hiervan nader mede te deelen willen wij eerst een overzicht geven van de methoden, die door de verschillende onderzoekers voor de bepaling van het cholesterine-gehalte van het serum zijn aangegeven.

HOOFDSTUK II.

METHODEN TER QUANTITATIEVE BEPALING VAN HET CHOLESTERINE.

De verschillende methoden, die bestaan om het cholesterine quantitatief te bepalen, willen wij hier in het kort bespreken.

Die van WELTMANN [1]) is wel de minst nauwkeurige, daar hij zich met een colorimetrische bepaling tevreden stelt die niet de absolute hoeveelheid bepaalt. Zij bestaat daarin, dat 1 CC. serum geschud wordt met 10 CC. geconcentreerd H_2SO_4 en 10 CC. chloroform. Het chloroform neemt dan een roode kleur aan, des te intenser naarmate meer cholesterine aanwezig is. Met behulp van een kleurschaal, bv. van den haemoglobinometer van FLEISCHL, wordt dan de intensiteit afgelezen. De onnauwkeurigheid dezer methode zal wel de reden zijn, dat zij slechts in de publicatie van WELTMANN zelf vermeld wordt.

Een andere, ook z.g. indirecte, maar veel nauwkeuriger methode, die echter evenmin absolute getallen geeft, is die van RANSOM [2]). Deze ging uit van het feit, dat saponine giftig is voor de roode bloedlichaampjes, doordat het een deel van hun inhoud, het cholesterine, aantast; het cholesterine dient dan, als het ware, als giftbinder, als beschuttingsmiddel tegen het giftige saponine. Naarmate meer chol. in het te onderzoeken vocht voorkomt, zal dus de haemolyti-

[1]) W. klin. W. 1913, blz. 874.
[2]) D. med. W. 1901, no. 13.

sche werking van een bepaalde hoeveelheid saponine zwakker zijn. RANSOM bepaalde nu hoeveel saponine noodig was om een bepaalde hoeveelheid cholesterine te binden. Tegenover andere haemolysinen van plantaardigen oorsprong, evenals tegenover de haemolytische werking van andere sera werkt het cholesterine niet als beschuttingsmiddel.

Deze, overigens tegenwoordig niet meer gebruikte, methode werd kort geleden door VAN MAREN BENTZ VAN DEN BERG weer toegepast voor het bepalen van cholesterine in kleine hoeveelheden serum. [1])

Tegenwoordig worden voor de bepaling van het cholesterine-gehalte in weefsels of in lichaamsvochten, bijna uitsluitend de volgende methoden gebruikt:

a. *de colorimetrische methode,* die daarop berust, dat de cholesterine en zijne esters met bepaalde reagentia de een of andere kleur-reactie geeft.

b. *de gewichtsanalytische methode* van WINDAUS, die daarop berust, dat chol. in alcoholische oplossing een verbinding aangaat met digitonine, welke verbinding onoplosbaar is. Het aldus gevormde neerslag kan men dan wegen. Chemisch is tegen de methode van WINDAUS niets in te brengen; bij voldoende nauwkeurige uitvoering geeft zij uitstekende resultaten.

Er zijn met deze beide methoden niet veel vergelijkende bepalingen gemaakt. Eene vergelijking is reeds daarom moeilijk, omdat, terwijl er slechts één gewichtsanalytische methode bestaat, het aantal modificaties der colorimetrische methode vrij talrijk zijn. Deze modificaties geven reeds onder elkaar verschillen van 20 % en meer. De resultaten, die verschillende onderzoekers met verschillende methoden

[1]) VAN MAREN BENTSZ VAN DEN BERG, Dissertatie 1921.

verkregen, zijn echter toch nog wel bruikbaar voor zoover elke onderzoeker steeds éénzelfde methode volgde.

Beide methoden, a. en b., bestaan uit twee gedeelten:

1e. het extraheeren van de cholesterine uit de weefsels of uit het serum;

2e. de quantitatieve bepaling in het extract.

a. *De colorimetrische methode.*

Het verschil der colorimetrische methoden onderling berust voornamelijk op de verschillende wijzen, waarop het cholesterine en zijne esters (palmitinezuur en oleinezuur) worden geëxtraheerd. Tal van methoden zijn hiervoor aangegeven (RITTER [1]), KUMAGAVA-SUTO [2]), SHIMIDZU [3]), WESTON-KENT [4]), ISCOVESCO [5]), GRIGAUT [6]), BLOOR [7]), AUTENRIETH en FUNK [8]) enz.).

De quantitatieve bepaling van de cholesterine bij de kleurreactie-methoden berust bij bijna alle op de reactie van LIEBERMANN-BURCHARD. Deze (die van LIEBERMANN n.l.), bestaat daarin, dat de cholesterine in warm azijnzuuranhydried opgelost wordt en dan verschillende druppels geconcentreerd H_2SO_4 aan de afgekoelde oplossing toegevoegd worden. Bij de reactie van BURCHARD wordt de cholesterine onder verwarming in 5 CC. gelijke deelen chloroform en azijnzuur-anhydried opgelost; aan de afgekoelde oplossing voegt men 2 druppels van een geconcentreerde

---

1) Z.schr. f. physiol· Chemie 34, 1901.
2) Biochem. Zschrt. 7. 1908.
3) Biochem. Zschrt. 18. 1910.
4) Journal of med. Research 1912 (ref.).
5) Ct. r. de la Soc. de Biol. 72. 1912.
6) Ct. r. de la Soc. de Biol. 68. 71. 72. 1910. 1911. 1912.
7) Journ. of biol. Chem. 23. 1915; 24. 1916.
8) MÜNCH. med. W. 1913 blz. 1243.

oplossing van H_2SO_4 toe: bij aanwezigheid van cholesterine ontstaat dan een groene kleur,

Iscovesco oefende critiek uit op deze reactie, omdat zij te veel afhankelijk zou zijn van de belichting, van de grootte van de zwavelzuurdruppels en van voorkomende onreinheden. Hoewel het o. i. vrij goed mogelijk zou zijn, om de proef-voorwaarden gelijk te maken, beveelt Iscovesco de Tschugaiff'sche kleurreactie aan, die daarin bestaat, dat bij de geëxtraheerde cholesterine 3 CC. azijnzuuranhydried, 2 CC. acetylchloride en 1 gram zinkchloride gevoegd worden; na 5 minuten verwarmen op een waterbad ontstaat dan een roode kleur, waarvan de intensiteit vergeleken wordt met de kleur van standaard-oplossingen van bekend cholesterine-gehalte.

Tegenwoordig zijn de meest gebruikte colorimetrische methoden: in Duitschland die van Autenrieth-Funk, in Frankrijk die van Grigaut en in Amerika die van Bloor. Aan al deze colorimetrische methoden kleeft echter, behalve de minder groote nauwkeurigheid, het *nadeel,* dat de tint van het te onderzoeken materiaal niet altijd overeenkomt met die van de standaard-oplossing. Dikwijls heeft men te kampen met een bruine of gele bijtint, waarvan de oorzaak niet juist bekend is. Om deze bijtint zooveel mogelijk te vermijden, beveelt Verhoef [1]) eene zeer groote nauwkeurigheid bij het schoonmaken van al het glaswerk aan en het zooveel mogelijk gelijk kiezen ook van alle andere omstandigheden bij de verschillende bepalingen. Afdoende is dit evenwel niet, want ook hij krijgt, niettegenstaande al deze voorzorgen, nog wel eens eene bruinachtige verkleuring. De raad, om in zoo'n geval niet zoozeer te letten

[1]) Verhoef, Dissertatie 1920.

op de colorimetrische dan wel op de photometrische vergelijking, is gemakkelijker te geven dan in de praktijk op te volgen en geeft geen al te groot vertrouwen in de juistheid zijner resultaten.

BLOOR beveelt in zoo'n geval aan, om maar liever het residu weder op te lossen in chloroform, dit te verdampen, het overblijfsel met water uit te wasschen en weder te drogen met natrium-sulfaat. De bruine kleur blijft dan geheel in het water terug. Na deze bewerking ondergaat het residu de reactie van LIEBERMANN-BURCHARD.

Een groot *voordeel* heeft de colorimetrische methode door de betrekkelijk kleine hoeveelheid materiaal, die men noodig heeft (2 CC. serum zijn voldoende) en in hare snelheid. De gewichts-bepaling, volgens WINDAUS, toch duurt ongeveer 8 dagen; de colorimetrische methode kan in drie dagen afloopen.

b. *De gewichtsanalytische methode.*

Wij voerden bij ons onderzoek de gewichtsanalytische methode, volgens WINDAUS [1] [2]), uit, die in het kort op het volgende neerkomt (voor nadere bijzonderheden zie men de dissertatie van BOOM) [3]);

In het, bij den nuchteren patiënt afgenomen bloed, wordt, binnen 24 uur, van het afgescheiden serum eene dubbelbepaling verricht door 5 CC. serum te vermengen met 50 CC. eener 8 % alkoholische kaliloog. Verzepen op waterbad gedurende $1^1/_2$ uur, ten einde de esters te ontleden. Dan wordt met ong. 150 CC. aether de cholesterine gefractioneerd uitgetrokken (3×50 CC. aether); de samengevoegde

---

[1]) Ber. der Deutschen Chem. Ges. Bd. 42 blz. 238 (1909) enz.
[2]) Zschr. f. phys. Chemie Bd. 65, blz. 110.
[3]) BOOM, Dissertatie 1920.

porties aether worden met gedistilleerd water uitgewasschen, totdat het spoelwater niet meer alkalisch reageert; daar de alcaliën naderhand bij het wegen tot gewichtsvermeerdering kunnen aanleiding geven. De aether wordt bijna geheel afgedistilleerd en het residu quantitatief in een bekerglaasje overgebracht. Dit residu wordt in 40 CC. heeten alcohol van 96 % opgelost en daaraan 15 CC. van een 1 % alcoholische digitonine-oplossing toegevoegd. Het gevormde digitonine-cholesterine kristalliseert tamelijk snel uit, doch om zeker te zijn, dat alles is neergeslagen, laat men het nog gedurende 5 dagen staan. Het uitgekristalliseerde wordt op een Gooch-tegel (tot constante waarde) gewogen, na bij 120° C. in de stoof gedroogd te zijn. Dit gewicht wordt door 4 gedeeld (eigenlijk deelen door de moleculairgewichten); het gevonden cijfer, vermenigvuldigd met 200, geeft dan het aantal milligrammen aan, dat per Liter aanwezig was.

Voor de patiënten uit het Binnen-Gasthuis en het Armenhuis was het niet strikt noodzakelijk, dat men het bloed afneemt in den nuchteren toestand van den patiënt, daar met het ontbijt, dat in enkele gevallen ter contrôle gegeven werd (dus een bepaling vóór en na het ontbijt gedaan), geen verhooging van het chol.-gehalte van het bloed gevonden werd; in inrichtingen toch als de genoemde bevat het ontbijt meestal niet veel chol.-rijk voedsel. Zekerheidshalve werd het echter in de meeste gevallen wèl in nuchteren toestand bepaald.

Een zaak van het allergrootste belang, maar waarop toch nog zelden in de tallooze onderzoekingen over cholesterine gewezen is, is gelegen in het verrichten van *dubbelbepalingen*. Bij een zóó ingewikkelde en langdurende

methode als die van WINDAUS, is de mogelijkheid niet uitgesloten, dat, tengevolge van kleine onnauwkeurigheden in de methode, de einduitkomst belangrijk gewijzigd wordt. Men bepaalt het chol.-gehalte van 5 CC. serum, maar om het dan per Liter te berekenen, moet de uitkomst met 200 vermenigvuldigd worden. Bij een verschil van 1 mgr. worden dus in de einduitkomst reeds verschillen van 200 mgr. gevonden. Dit zijn verschillen, die ook werkelijk bij geoefende onderzoekers voorkomen, en zelfs wel grootere. Terwijl ik zelf wel ong. 400 bepalingen verrichtte, die alle zorgvuldig werden uitgevoerd, kwam het toch herhaaldelijk voor, dat een fout van 10 % gemaakt werd tusschen de beide dubbelbepalingen, zonder dat ik de reden hiervan kon naspeuren. De fout werd bij latere bepalingen niet geringer dan bij mijne eerste bepalingen. Wat mij gebeurde, zal, meen ik, ook anderen wel overkomen zijn en men heeft dus bij het verrichten van twee bepalingen voor elke proef, steeds een controle op zichzelf, die in sommige gevallen eene waarschuwing kan zijn voor het nemen van te ver gaande conclusies. De fout kan natuurlijk zoowel naar boven als naar beneden gemaakt worden. In den aanvang werd, ter controle van mij zelf een dubbel-bepaling in een serum verricht en daarna in hetzelfde serum weder eene dubbelbepaling, nadat daaraan 10 mgr. chol. was toegevoegd. Aan het einde der tweede bepaling werd toen juist 10 mgr. chol. meer gevonden dan in het serum zonder chol.-toevoeging.

Nog enkele korte opmerkingen wil ik hieraan toevoegen: *kurken* moet men bij de uitvoering der bepaling liefst niet gebruiken; gebruikt men ze toch, dan moeten ze eerst, gedurende meerdere dagen, grondig met aether zijn be-

handeld, omdat men anders neerslagen krijgt. *Filters* moet men bij geen enkele bepaling gebruiken, ze zijn ook niet noodig. *Caoutchouc* (wisschers, stoppen enz.) geeft bij aanraking met aether phytosterine af en moet men dus zooveel mogelijk vermijden. Den Gooch-tegel moet men *niet met aether* nawasschen, daar er dan wat digitonine-chol. in oplost. Daar het digitonine-chol. hygroscopisch is — WACKER en HUECK vonden zelfs eene duidelijke gewichtstoeneming na 24 uur in den exsiccator — moet men dus altijd na een zelfde tijdsverloop wegen.

Nieuwere methoden voor de bepaling van cholesterine in kleine hoeveelheden serum zijn beschreven door SCHIPPERS (gewijzigd naar Bang).

Met een enkel woord dient nog gewag gemaakt te worden van het aantoonen van de z. g. dubbelbrekende stoffen in de organen en in de urine. In het hoofdstuk, dat over de nieren handelt, zal hiervan enkele malen sprake zijn.

Men kan aan de nier en ook aan andere organen een z.g. vettige en een lipoide degeneratie onderscheiden. In de meeste pathologische urines komt vet in zeer fijn verdeelden toestand voor, maar meestal wordt hieraan in de kliniek geen aandacht geschonken. Eerst als het vet in grootere, macroscopisch zichtbare hoeveelheden in de urine optreedt, wordt er op gelet (Lipurie). Behalve nu die uitgesproken vettige degeneratie, vindt men, dikwijls daarmede gecombineerd, eene degeneratie, waarbij vet-*achtige* lichamen aantoonbaar zijn, de z.g. lipoiden. KAISERLING was de eerste, die aantoonde, dat deze stoffen onder het polarisatie-microscoop dubbelbrekende eigenschappen vertoonen. Deze anisotrope eigenschappen bleken afwezig te

zijn bij de glycerine-esters (isotrope vetten). Op grond daarvan deelde men de orgaan-vervetting in eene glycerine-ester-vervetting en een chol.-ester-vervetting in, aangezien de z.g. dubbelbrekende substanties bleken te bestaan uit chol.-esters.

Het aantoonen van de dubbelbrekende lipoiden geschiedt zeer eenvoudig. Een versche coupe, die niet van te voren op de een of andere wijze was gefixeerd, wordt onder het polarisatie-microscoop bekeken. Bij gekruiste vlakken van polarisator en analysator ziet men dan bij aanwezigheid van dubbelbrekende stoffen een donker veld, waarin alleen de anisotrope bolletjes met een witte kleur helder lichten. Zij vertoonen een intensief zwart kruis. Nadat KAISERLING ze het eerst in de bynierschors had aangetoond (normaal), werden zij sedert dien nog in vele andere organen aangetoond. Ook quantitatief kunnen de chol.-esters op deze wijze geschat worden. WINDAUS vergeleek de physische quantitatieve bepaling met de gewichtsanalytische voor aorta en nier en de overeenkomst tusschen beide bepalingen was bevredigend. WACKER en HUECK toonden ditzelfde voor andere organen aan; het is echter niet meer dan eene schatting.

Er zijn nog andere, hoofdzakelijk op microchemische kleurreacties berustende methoden beschreven voor het differentiëeren van isotrope en anisotrope vetten, maar aangezien deze niet gebruikt zijn voor eenigerlei onderzoek, dat met het onderwerp van dit proefschrift in verband staat, zullen wij die hier met stilzwijgen voorbijgaan. Wie zich daarvoor interesseert vindt ze vrij volledig in de monographie van Kawamura: *die Cholesterinester-Verfettung.*

HOOFDSTUK III.

De verschillende waarden voor de hoeveelheid cholesterine in het serum, door verschillende schrijvers gevonden.

Wij laten hieronder een tabel volgen van de schrijvers, die het cholesterine-gehalte van normaal serum bepaalden, met de door hen gevonden hoeveelheden en met de methoden, volgens welke zij tot deze cijfers kwamen.

TABEL III.

Hoeveelheid cholesterine in normaal serum.

Bepaald door:	Methode van:	Hoeveelheid p. L.	Opmerkingen
Grigaut	Grigaut	1000-1900 mgr.	Minder dan 2000
Henes	Authenrieth-Funk	1100-1820	noemt hij normaal.
D. Klinkert	Grigaut	1425-2400	gemiddeld 1751
id.	Windaus	1300-2700	gemiddeld 1829
Authenrieth-Funk	Authenrieth-Funk	1400-1600	
Stepp	id.	1300-1700	
Bloor	Bloor	2000	
Denis	Bloor	1670-2550	
Boom	Windaus	1760	
C. H. Delprat	Windaus	1862	

Uit deze tabel blijkt, dat de boven- en de beneden-grens der verschillende resultaten ver uit elkander liggen. De eenige bepalingen, welke met de methode van Windaus werden verricht, zijn die in het onderzoek van Klinkert, van Boom en van mij. Als gemiddelde waarde uit 17 be-

palingen bij normale menschen vond KLINKERT met deze methode 1829 mgr. per Liter. Nu is het m.i. niet toelaatbaar, om, gelijk vaak geschiedt, de waarden boven de 2000 mgr. als pathologisch te beschouwen. Gaan wij na hoe KLINKERT aan zijn gemiddelde gekomen is, dan blijkt, dat er bij zijn 17 normale gevallen 4 (dus bijna 25 %) zijn, die een chol.-gehalte boven de 2000 hadden (2095, 2135, 2335 en 2750). Tusschen zijn laagste waarde (1300 mgr.) en zijn hoogste (2750) bestaat dus een verschil van meer dan 100 %! Maar dan heeft men ook geenszins het recht, om alle waarden boven de 2000, of zelfs als men wil nog wat hooger, als *pathologisch* te beschouwen. Het is niet onbelangrijk hierop te wijzen, omdat, zooals in het begin van dit proefschrift reeds gezegd is, er zooveel onderzoekingen over de hoeveelheid chol. in het serum gepubliceerd zijn, waarbij meestal de methode van onderzoek niet is aangegeven, maar toch vèrstrekkende conclusies worden getrokken uit de z.g. „verhoogde" waarden, die dan blijken dicht te liggen bij het gemiddelde. Wij zien nu uit bovengenoemde cijfers, dat dit gemiddelde niet zoo heel vast staat, bij de verschillende schrijvers zeer uiteen loopt, ook volgens de methode van onderzoek en zeker onder de grens ligt, die nog bij vele normale menschen gevonden wordt. Zelf heb ik in het begin die fout ook gemaakt, totdat eene meer nauwkeurige beschouwing van de gevallen van KLINKERT mij deed zien, dat aldus foutieve conclusies konden getrokken worden.

Belangrijk zijn de gepubliceerde getallen van KLINKERT [1]) nog, omdat zij veroorloven eene vergelijking te maken

---

[1]) Berl. klin. W. 1913. 18.

tusschen de uitkomsten van de methode volgens WINDAUS en die volgens GRIGAUT. Oogenschijnlijk geven beide methoden vrij goed overeenkomende resultaten, daar bij de laatste methode het gemiddelde der 17 bepalingen 1751 mgr. per Liter bedraagt en bij de eerste 1829 mgr. per Liter *).

GRIGAUT	WINDAUS
1875	1850
1575	1800
1725	1680
2400	1590
1875	1300
1500	1655
1650	1610
1800	2095
1800	1775
1875	1915
1575	1730
1425	1650
1875	2750
1500	1570
1875	2135
1800	2335
1650	1655
1751	1829

Gaat men echter de getallen nauwkeuriger analyseeren, dan blijkt, gelijk ook LICHTWITZ reeds opmerkte, dat de goede overeenkomst tusschen beide gemiddelden slechts schijnbaar is. In werkelijkheid bestaan groote verschillen tusschen de beide getallenreeksen. Vergelijkt men bijv. bij geval 4 de twee uitkomsten: 2400 mgr. bij GRIGAUT en 1590 bij de methode van WINDAUS, dan blijkt hier een verschil van 50% te bestaan. Vergelijkt men geval 13, dan ziet men, dat ook precies het omgekeerde kan voorkomen. Hier werd met de methode van GRIGAUT 1875 mgr. en met de gewichtsanalytische methode van WINDAUS 2750 mgr. gevonden. Hoewel dit de twee sprekendste verschillen zijn, zijn er nog verscheiden andere bepalingen in de tabel, die vrij groote verschillen aanwijzen. Bij elf van de 17 gevallen vond KLINKERT met de methode van WINDAUS een hoogere waarde dan met de methode van GRIGAUT; bij 6 van de 17 gevallen vond hij met de methode van GRIGAUT een hoogere waarde dan

*) Het gemiddelde, dat KLINKERT opgeeft (1756 en 1822 mgr.), is niet juist.

met die van WINDAUS. Praktisch zijn die beide methoden dus niet met elkander te vergelijken.

Aangezien men het, zooals uit de volgende hoofdstukken zal blijken, niet steeds eens is over de resultaten, die men vindt bij de verschillende pathologische toestanden, wil ik er hier al vast op wijzen, dat men de uitkomsten der proeven met niet genoeg critiek kan beoordeelen.

---

[1]) Über die Bildung der Harn-und Gallensteine. LICHTWITZ 1914.

HOOFDSTUK IV.

Eigen bepalingen van het cholesterine gehalte van het bloed.

Zooals wij op het einde van hoofdstuk I hebben medegedeeld, waren wij in de gelegenheid, om een aantal hoogbejaarde mannen en vrouwen het cholesterine-gehalte van het serum te bepalen.

In het geheel waren 27 oude menschen onderzocht.

De urine van de onderzochte personen bevatte geen of minimale sporen eiwit of glucose, de bloeddruk was niet verhoogd, pijnaanvallen, die op een voorafgegane of bestaande galsteenaandoening hadden kunnen wijzen, waren niet aanwezig. Febris typhoidea hadden zij niet doorgemaakt; er bestond geen icterus, kortom, voorzoover kon worden nagegaan, hadden die personen niet geleden aan ziekten, waarvan wordt opgegeven, dat zij met hyperchol.aemie gepaard gaan. Daar gelukkig allen nog intra vivos zijn, kon niet uitgemaakt worden of er latente galsteenen aanwezig waren.

Uit mijn hier gegeven tabel (zie volgende blz.) ziet men dadelijk, dat men van een hyperchol.aemie bij deze oude menschen niet spreken kan. Nemen wij het gemiddelde van de bij oude mannen gevonden hoeveelheden, dan komen wij tot een bedrag van 1678 mgr. per L.; bij de vrouwen van 1629 mgr. per L., onbeteekenende verschillen dus. Nemen wij het gemiddelde van D. Klinkert (Windaus, 1822 mgr. per L.),

TABEL IV.

Hoeveelheden cholesterine in mgrm. voorkomende in het serum bij:

OUDE MANNEN			OUDE VROUWEN		
Leeftijd	Hoeveelheid	Gem.	Leeftijd	Hoeveelheid	Gem.
80 j.	1550) 1600)	1575	87 j.	1500) 1600)	1550
82 j.	2200) 2250)	2225	65 j.	1650) 1700)	1675
70 j.	1580) 1580)	1580	82 j.	1400) 1300)	1350
77 j.	1500) 1680)	1590	68 j.	1650) 1800)	1725
77 j.	1800) 1850)	1825	87 j.	1000) 1150)	1075
80 j.	1200) 1000)	1100	80 j.	1100) 1210)	1155
80 j.	2000) 1900)	1950	82 j.	1850) 1900)	1875
80 j.	2210) 2230)	2220	80 j.	1980) 2100)	2040
80 j.	1700) 1800)	1750	79 j.	2100) 2100)	2100
80 j.	2050) 2100)	2075	80 j.	2000) 1600)	1800
80 j.	1800) 1630)	1715	80 j.	1600) 1550)	1575
80 j.	1700) 1650)	1675			
80 j.	1400) 1500)	1450			
80 j.	1250) 1275)	1262			
80 j.	1600) 1700)	1650			
80 j.	1200) 1250)	1225			

als het normale aan, dan zien wij, dat wij met onze cijfers daar nog beneden blijven. Bij een nauwkeuriger ontleden onzer uitkomsten blijkt ten eerste, dat er onder de 27 gevallen 7 voorkomen, die duidelijk boven het gemiddelde zijn, d. i. ruim 25 %. Dit is echter ongeveer hetzelfde, wat KLINKERT bij zijn getallen van gezonde menschen vond[1]). Mijn hoogste waarde is 2225 mgr. per L. en dus nog belangrijk lager dan de hoogste hoeveeldheid, die KLINKERT bij normale menschen vond.

Zelf vond ik als gemiddelde in een kleine reeks normale gevallen: 1862 mgr. per Liter.

TABEL V.

Cholesterine-gehalte in het serum van gezonde menschen.

	Hoeveelheid cholesterine in miligrammen per Liter.			
	1e Bepaling	2e Bepaling	Gemiddelde	Gemiddelde v. h. Totaal.
Geval 1.	2250	2150	2200	
„ 2.	1800	1800	1800	
„ 3.	1500	1500	1500	
„ 4.	1950		1950	1862

Uit onze cijfers mag derhalve niet de gevolgtrekking gemaakt worden, dat de grootere frequentie van galsteenen op gevorderden leeftijd, speciaal boven het 70e jaar, aan een verhooging van het chol.-gehalte van het serum moet worden toegeschreven. Dit deel van mijn onderzoek kan dus geen steun leveren voor de theorie van CHAUFFARD.

[1]) Berl. klin. W. 1913. 8.

HOOFDSTUK V.

VERBAND TUSSCHEN CHOL.-GEHALTE IN HET BLOED EN IN DE GAL.

Uit onze bepalingen, die wij in hoofdstuk I mededeelden, konden wij geen steun vinden voor de hypothese, dat aan de vorming van galsteenen een hyper-chol.aemie voorafgaat, of dat deze er mede vergezeld gaat. In dit hoofdstuk willen wij bespreken of er een verband bestaat tusschen het gehalte van cholesterine in het bloed en van cholesterine in de gal.

Het komt ons evenwel niet ondienstig voor, om eenige opmerkingen over de physiologische beteekenis van het cholesterine te doen voorafgaan. [1]).

Cholesterine is een éénwaardige secundaire alcohol van nog niet geheel bekende chemische structuur; het behoort tot de groep der lipoiden en is een colloid. Deze lipoiden komen zoowel in het dierlijk als in het plantaardig lichaam voor, maar zijn bij deze beide niet geheel identisch. De in het dierlijk lichaam voorkomende stof noemt men cholesterine, het komt alleen daar voor; maar in het plantenrijk, waar men het phytosterine noemt, kent men een geheele reeks van sterinen, die toch vele eigenschappen onderling gemeen hebben.

De hoeveelheid der sterinen is bij dieren en planten gering en wisselt onder verschillende omstandigheden, zooals wij in een vorig hoofdstuk al reeds gezien hebben; maar het regelmatig voorkomen, het nooit ontbreken in het bloed

[1]) ABDERHALDEN Lehrbuch der physiol. Chemie.

en in verschillende organen van mensch of dier toont aan, dat het een levensgewichtig plasma-bestanddeel en celproduct is. Van de rol, die het cholesterine onder physiologische omstandigheden in het lichaam speelt, is nog weinig met zekerheid bekend.

Het cholesterine behoort tot de z.g. *accessoire voedingsstoffen.* Het is n.l. al lang bekend, dat het dierlijk lichaam niet bestaan kan door een voeding uitsluitend met eiwitten, vetten, koolhydraten en zouten, in chemisch zuiveren toestand. Bij de voeding zijn de accessoire voedingsstoffen onmisbaar. Zij worden naar hare werking en hare chemische natuur tegenwoordig ingedeeld in drie groepen: eene *antirachitische,* in *vet* oplosbare groep, eene *antineuritische,* in *water* oplosbare groep en eene *antiscorbutische,* eveneens in water oplosbare groep. Van geen dezer groepen is het met juistheid bekend uit welke componenten zij bestaan. [1]).

Het cholesterine nu behoort tot de eerste groep, het onderscheidt zich door zijn chemischen bouw van alle andere stoffen in het menschelijk lichaam en neemt dus een geheel afzonderlijke plaats in, ook ten opzichte van de *andere* lipoiden.

Proeven van STEPP [2]) op dieren hebben overtuigend aangetoond, dat zonder lipoiden, waartoe ook het cholesterine behoort, een dier niet kan bestaan. De verschijnselen, die men bij muizen bij lipoid-vrije voeding verkreeg en bij een voeding waarmede men beri-beri kon opwekken, schenen wel is waar volkomen identisch te zijn, maar toch kan men de door lipoid-armoede veroorzaakte ziekte-

[1]) Berl. klin. W. 18, 1921.
[2]) Zeitschrift f. Biol. 57. 59. 62. 66.

verschijnselen niet identificeeren met een avitaminose: immers lipoidvrij voedsel kan slechts door toevoeging van lipoiden, vitamine-vrij voedsel slechts door toevoeging van vitamine weder tot volwaardig voedsel gemaakt worden.

Bij menschen zijn deze proeven uit den aard der zaak nooit nagedaan: maar de wetenschap, dat bij menschen noch bij dieren ooit een toestand is waargenomen, waarbij *geen* cholesterine in het serum voorkomt, is wel een krachtig argument voor de opvatting, dat cholesterine voor de menschelijke huishouding onmisbaar is.

Uit verschillende van de zeer talrijke onderzoekingen, die over het cholesterine zijn verricht, heeft men getracht enkele eigenschappen af te leiden, die aan het chol. zouden toekomen. Reeds zeer vroeg heeft men het een *slaapverwekkende kracht* toegeschreven. Proeven van MÜLLER [1]) in 1873 genomen, zouden hebben aangetoond, dat honden, bij wie herhaaldelijk kleine doses chol. intraveneus ingespoten waren, in coma stierven, na gedurende verscheidene dagen teekenen van groote lusteloosheid te hebben gegeven.

BRISSEMORET en JOAMIN [2]) spoten 0.07—0.15 gr. chol. in de buikholte van een cavia en meenden de teekenen van sufheid te hebben zien optreden. Anderen spraken later deze onderzoekingen weer tegen.

Een andere rol, die men aan het chol. toeschreef, was het *verwekken van immuniteit.* CHAUFFARD deelde in 1911 [3]) mede, dat hypochol. aemie als regel in het koortsige stadium van infectie-ziekten optreedt, afhankelijk van de intensiteit en den duur van de infectie: bij een lichte infectie was

---

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. blz. 236—242, 1873.
[2]) Ct. r. de la Soc. de Biol. 71. 1911.
[3]) Annales de Médecine 1920 No. 2.

het chol.-gehalte weinig, bij een zware infectie sterk verlaagd. Na het acute stadium stijgt het cholesterine-gehalte weer — indien ten minste de infectie niet zeer heftig geweest is —, om dikwijls zelfs tot hyperchol. aemie te stijgen en dan weder tot het normale te dalen. Zulk een kromme vindt men o.a. bij febris typhoidea. Bij langdurende subacute infecties blijft het chol.-gehalte blijvend onder de norm, niet in staat om de infectie te overwinnen (septische endocarditis) [1]). Deze secundaire hyperchol.aemie verschijnt in vele gevallen tegelijk met de defervescentie in den tijd, waarop het lichaam zich immuniseert. Niet in alle gevallen evenwel loopen de koorts- en de chol.-kromme parallel met elkander. De uitspraak van HENES [2]), dat de hoeveelheid chol. in het bloed eene functie van de temperatuur zou zijn, zoodat, naarmate de koorts hooger werd het chol.-gehalte van het bloed zou dalen en omgekeerd, komt echter lang niet altijd uit. Zoo bleek uit de onderzoekingen van STERN [3]), die den chol.-spiegel bij roodvonk-patiënten naging, dat bij roodvonk in het begin een hypochol. aemie optreedt, die langzamerhand tot aan de onderste grens van de normale waarde stijgt, om op deze lage grens gedurende het geheele zesweeksche observatie-tijdperk te blijven staan. Met de opvatting van HENES stemt dit daarom niet overeen, omdat men dan in de gevallen van STERN, die in de kliniek nagenoeg koortsvrij verliepen en ook vóór de opneming geen noemenswaardige temperatuursverhooging hadden vertoond, een geheel normale of een ietwat verhoogde hoeveelheid chol. zou moeten gevonden hebben.

---

[1]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 111.
[2]) Semaine médicale 1911. CHAUFFARD, GRIGAUT, LAROCHE.
[3]) Z.schr. f. Kinderheilkunde 1920.

Ook STEPP [1]) kan HENES' opvatting niet deelen: hij vond bij tuberculeuse meningitis met koorts en bij twee patiënten met sepsis verhoogde cholesterine-waarden.

Ik deel dit eenigszins uitvoerig mede, omdat men herhaaldelijk in publicaties van aandoeningen leest, waarbij geen hyperchol.aemie gevonden werd, niettegenstaande deze, volgens de theorie, wèl aanwezig had moeten zijn. Wanneer er dan een lichte koorts heeft bestaan, wordt deze dadelijk voor het niet uitkomen der theorie aansprakelijk gesteld. Dit heeft ons vooral in de galsteenpublicaties van HENES getroffen. Maar ook CHAUFFARD [2]) maakt zich in een zeer recent stuk, waarin hij de hypochol. aemie een acuut insufficientie-verschijnsel, een verschijnsel van verminderde reactie noemt, daaraan schuldig.

Wat wij hierboven zagen, dat bij *patiënten* met febris typhoidea waargenomen wordt, ziet men ongeveer op dezelfde wijze gedurende een korter tijdsbestek bij de *vaccinatie* [3]) tegen febris typhoidea gebeuren. Naar aanleiding van de uitspraak van CHAUFFARD, dat bij deze ziekte de periode van de minste reactie, van den minsten weerstand van den patiënt, ook de periode van de geringste hoeveelheid cholesterine was, vroegen ROUSAUD en CABANIS zich af of ook de hypochol.aemie den voortgang van het actieve immunisatie-proces op den voet volgde. Zij gaven vier injecties met het anti-typhusvaccin met acht dagen tusschenruimte en vonden, dat elke injectie onmiddellijk gevolgd werd door een daling van het chol.-gehalte, een daling, die over het algemeen evenredig was met de hoogte

[1]) Münch. med. W. 1818. 29.
[2]) Annales de médecine 1921.
[3]) Semaine médicale 1911. CHAUFFARD, GRIGAUT, LAROCHE.

van de temperatuur en den ernst der klinische verschijnselen. Deze daling wordt gevolgd door een vrij plotselinge stijging, eene stijging, die des te steiler schijnt te zijn, naarmate de daling dieper is geweest. Aan den anderen kant schijnt de reactie minder sterk te zijn bij de injecties, die op de eerste en tweede injectie volgen.

Wij zagen vroeger reeds, dat het cholesterine in staat is, om de *giftige werking* van de saponine op de roode bloedlichaampjes *tegen te houden.* PHISALIX geeft aan, dat het ook als tegengift tegen slangengift, en KEYS en SACHS, dat het als tegengift tegen cobragift werkt. Volgens KEMPER en SCHIPILLEWSKU wordt het worstvergift er door geneutraliseerd en GERARD en LEMOINE hebben bewezen, dat het de werking van tuberculine verzwakt. POSSE [1]) beweert, dat de aanwezigheid van toxische stoffen in het bloed tot hyperchol.aemie aanleiding geeft, als beschermende maatregel van het lichaam. NOGUCHI, LANDSTEINÉR, EISLER, MÜLLER, ISCOVESCO e. a. komen overeenstemmend tot het resultaat, dat de haemolytische werking van soortvreemd serum er door verzwakt wordt.

Al deze opgaven, geciteerd naar HENES [2]), zijn voorloopig nog min of meer hypothetisch. Uit proeven van WACKER en HUECK [3]) bleek daarenboven, dat men met een bekende giftstof eene geleidelijke stijging van het chol. in het serum kon tot stand brengen.

In de kliniek heeft men getracht van de haemolyseremmende werking gebruik te maken door cholesterine per os aan lijders met pernicieuse anaemie te geven; evenwel zonder succes.

---

[1]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 111.
[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 71. blz. 373.
[3]) Ref. Anal. Facult. Med. Montevideo 1918. 3.

Het cholesterine komt in het lichaam onder twee vormen voor: als vrij cholesterine en als chol.-vetzure esters. De vetzuren, aan welke het gebonden is, zijn meestal het oleïne-zuur en het palmitine-zuur. Het vrije cholesterine bevindt zich in alle lichaamscellen, maar vooral in de roode en witte bloedlichaampjes; in de laatste in ongeveer 5 maal grootere hoeveelheid dan in de roode [1]) [2]), in *normale* omstandigheden. Bij *ziekten* van het bloed evenwel schijnt dit niet het geval te zijn. Zoo vond ik bij eene vrouw, die gravida was in de 7e maand en leucaemie had, een chol.-gehalte van het bloed van 1700 mgr. per L. De graviditeit van deze vrouw had alleen reeds een verhoogd chol.-gehalte van het serum doen verwachten, des te meer nu zij meer dan 50 maal zooveel witte bloedlichaampjes (500,000) als normale menschen had. Waarvan in dit geval het geringe chol.-gehalte afhankelijk was, was niet te verklaren, daar wij in haren overigen toestand daarvoor geen oorzaak konden vinden.

De verhouding tusschen de chol.-esters en het vrije chol. [3]) schijnt in *normaal* bloed ongeveer constant te zijn: in bloed is gemiddeld 35.5 %, in serum 58 % van de totale hoeveelheid cholesterine als chol.-ester aanwezig. Het verschil van het gemiddelde bedroeg ong. 15 %. Tusschen mannen en vrouwen bestond geen noemenswaardig verschil.

Bloor en Knudson bepaalden de verhouding eveneens bij *pathologische gevallen* en kwamen tot de conclusie, dat ook daar de verhouding dezelfde was, behalve bij carcinoom en bij nephritis. In deze beide groepen van gevallen

[1]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1914. Bd. 74. blz. 424.
[2]) Biochem. Z.schr. Bd. 100. blz. 94.
[3]) Journ. of biol. Chem. 1917. 29. Bloor and Knudson.

was het chol.-ester-percentage laag. Gedurende de graviditeit is het percentage aan chol.ester hoog. Uit de verschillende proeven bleek, dat er in de roode bloedlichaampjes zeer weinig of in het geheel geen esters aanwezig waren. CYTRONBERG [1]) verklaarde dit daardoor, dat de roode bloedlichaampjes een chol.-ester-splitsend ferment zouden bevatten; immers bloed is in staat chol.esters te splitsen, bloedserum kan dit niet.

Omtrent de stofwisseling van het chol. in het lichaam is nog niet veel bekend. Er bestaan daarover twee meeningen, n.l. die van CHAUFFARD en zijn school, die aannemen, dat chol., behalve uit exogenen toevoer ook in het lichaam zelf gevormd kan worden en die van ASCHOFF en zijn school, die aannemen, dat het chol. uitsluitend door toevoer van buiten in het lichaam komt. De moeilijkheid, om zich in deze vraag eene besliste meening te vormen, zit vooral daarin, dat deze stofwisseling anders verloopt bij carnivoren dan bij herbivoren en dat vele van de onderzoekingen juist bij deze laatsten verricht zijn.

AUSTIN FLINT [2]), die het chol. het eerst ontdekte (1775) hield het voor een stofwisselingsproduct van het zenuwweefsel. Bij een onderzoek van veel later datum bleek echter, dat de schors van het centraal zenuwstelsel geen chol. bevatte, maar uitsluitend het merg en dit wel in vrij groote hoeveelheid. Het zou dus een stofwisselingsproduct van het merg moeten zijn en dit is niet waarschijnlijk. In tegenstelling met MOORE, die het voor een stofwisselingsproduct van de levende dierlijke en plantaardige cel hield, nam NAUNYN aan, dat het geen stofwisselingsproduct was,

---

[1]) Bioch. Z.Schr. 1912. 45.

[2]) Cit. HENES. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 111.

maar integendeel een verval-product van de epitheelcellen, eene opvatting, die men terugvindt in zijne reeds hierboven besproken theorie omtrent het ontstaan der galsteenen.

DORÉE, ELLIS, FRASER en GARDNER [1]), die jaren lang het vraagstuk van het metabolisme van het chol. bestudeerden, stelden de volgende hypothese op: cholesterine is voortdurend in elke cel aanwezig; gaan de cellen te gronde, dan dient het vrij komende chol. weer voor nieuwe celvorming. Het zou nu een functie van de lever zijn om doode cellen af te breken en haar chol. met de gal in den darm uit te storten; het vrije chol. wordt aldaar weer in de lymphbaan, misschien in den vorm van esters opgenomen en komt zoo, door middel van den bloedstroom, weer in de verschillende weefsels voor de vorming van nieuwe cellen. Of deze hypothese, die zij uit dierproeven afleidden, ook voor de menschen opgaat, is niet te zeggen en zoolang er geen nauwkeurige quantitatieve bepalingen bij den mensch zijn verricht omtrent opneming, aanwezigheid in het bloed en afgave in het darmkanaal, zal het onmogelijk zijn zich met zekerheid voor de een of andere theorie uit te spreken.

Toch kunnen wij hier de argumenten, die CHAUFFARD en ASCHOFF voor hun beider verschillende meeningen bijbrachten, in het kort de revue laten passeeren.

CHAUFFARD dan wees er op, dat menschen of dieren, die uitsluitend gevoed werden met plantaardige sterinen, toch altijd het animale chol. in het bloed vertoonden. Nooit werd daarin phytosterine aangetroffen. FRASER en GARDNER vonden, dat als men konijnen met uitgetrokken zemelen, waaraan phytosterine is toegevoegd, voedt, hun bloedserum een verhoogd anti-haemolytisch vermogen kreeg en wel in

[1]) Proc. Royal Soc. London Series D. 1908—1913.

dezelfde mate verhoogd als wanneer chol. aan het dieet was toegevoegd. Zij vonden tevens, dat als na een diëet van uitgetrokken zemelen een dieet gegeven werd, waarin de phytosterinen nog voorkwamen, er een vermeerdering van het chol. in het bloed optrad.

ELLIS en GARDNER zijn geneigd om uit hunne proeven, waarin zij de balans van de opgenomen en uitgescheiden hoeveelheid cholesterine trachtten op te maken bij een persoon, die eiwit en vetrijk voedsel kreeg, de chol.-opneming equivalent te beschouwen met de coprosterol-afgave. De opgenomen hoeveelheid chol. schijnt mij toe niet gemakkelijk quantitatief met juistheid te bepalen te zijn in voedsel, dat uit een mengsel bestaat en onmogelijk elken dag hetzelfde kan zijn, de hoeveelheid coprosterol, die uitgescheiden wordt, schijnt mij nog veel moeilijker met zekerheid te bepalen te zijn, daar men hier met een niet eens scherp omschreven stof te maken heeft, voor welker quantitatieve bepaling geen absoluut betrouwbare methode bestaat. De toegediende hoeveelheid werd nog niet eens zoo nauwkeurig mogelijk bepaald, maar werd ontleend aan gegevens van twijfelachtige waarde. Aan deze, een der weinige chol.-stofwisselingsproeven op menschen, kunnen wij dus slechts weinig waarde hechten. Ook de andere proeven, die er op ingericht zijn om uit te maken of het cholesterine in het lichaam al of niet wordt opgebouwd, kunnen een strenge kritiek niet doorstaan. Meestal zijn de proef-objecten in zulk een abnormalen toestand gebracht, dat men van een physiologische stofwisseling niet meer spreken mag. Zoo ook bij de proeven van DEZANI [1]). Deze vond, dat witte muizen, die gedurende verscheiden weken gevoederd werden met dieeten, waaraan

[1]) Journ. of biol. Chem. 1920. 32.

de chol. ontrokken was, niet alleen geen chol. verliezen, maar zelfs een vrij sterk verhoogd chol.-gehalte kregen. Hij vond 0.158 mgr. vóór, 0.242 mgr. nà het dieet, maar zegt er niet bij of het chol.-gehalte van het serum of van de geheele muis bedoeld is, evenmin of het dezelfde dieren waren, die hij vóór en nà de behandeling onderzocht. De dieren bleven bij dit dieet niet lang in leven en dit experiment geeft dus geen recht tot de gevolgtrekking, dat gezonde muizen in staat zijn in normale omstandigheden chol. in het lichaam te vormen.

GAMBLE en BLACKFAN [1]) trachtten voor de oplossing van deze vraag waarnemingen bij kinderen in hun groei-periode te gebruiken. Zij gingen hierbij uit van het feit, dat MÜLLER gevonden had, dat het chol. bij kinderen, die op melk-dieet leven, in den darm niet in coprosterol wordt omgezet. In de melk en in de faeces konden zij het chol. gemakkelijk bepalen en de balans was dus vrij nauwkeurig op te maken. Zij vonden nu ten eerste, dat de chol. in den darm bij die kinderen op melkdieet, inderdaad niet in coprosterol wordt veranderd en ten tweede, dat de kinderen, die onder het melk-dieet in gewicht toenamen, een veel grootere hoeveelheid chol. uitscheidden dan zij opnamen en wel 1,7 tot 3,4 maal zooveel. Dit zou dus wel voor een synthese van chol. in het lichaam pleiten. Maar ook deze kinderen verkeerden niet in volkomen normale omstandigheden: zij waren allen voor meer of minder ernstige voedingsstoornissen in het gasthuis opgenomen en de proef werd bij allen wel wat te kort voortgezet (drie dagen) om een goed overzicht van de stofwisseling te verkrijgen en daar zij slechts de gemiddelde hoeveelheden opgenomen en uitge-

[1]) Journ. of biol. Chem. 1920. 32.

scheiden chol. opgeven, krijgt men niet voldoende gegevens om het resultaat volledig te beoordeelen.

Dat het voedsel een invloed kan hebben op het chol.-gehalte van het bloed, valt niet te ontkennen, maar of de vermeerdering optreedt na een *langdurig* gebruik van chol.-rijk of -arm voedsel of reeds na een *enkelen* maaltijd daarmede, is niet uitgemaakt [1] [2].

Bij mijn eigen waarnemingen, hoewel slechts weinig in getal, vond ik geen verschil in het chol.-gehalte ten gevolge van een *éénmalige,* aan chol.-rijke voeding. De verschillen, die ik vond, zijn te gering om er waarde aan te hechten; zij liggen binnen de fouten, die aan dergelijke bepalingen kleven. De hieronder staande tabel geeft de door mij gevonden cijfers aan:

TABEL VI.

Hoeveelheid Cholesterine in Milligrammen per Liter.

	NUCHTER.			NA MAALTIJD.		
	1e bepaling	2e bepaling	gem.	1e bepaling	2e bepaling	gem.
Pat. 1.	1800	1800	1800	1450	1500	1475
Pat. 2.	1500	1500	1500	1400	1400	1400
Pat. 3.	1750	1500	1625	1500	1680	1590
Dezelfde				1800	1850	1825

Weill, Laudat vonden weer wel verhooging na een vetrijk dieet; Denis niet.

Leest men de onderzoekingen van Verhoef [3] na, dan ziet men, dat hij wel een invloed van het voedsel op het chol.-gehalte van het bloed vond, maar eerst nadat gedu-

[1] Semaine médicale 1912. 45.
[2] Journ. of biol. Chem. 1917. 29.
[3] Dissertatie Verhoef 1920.

rende *langen* tijd een voedsel zonder vetten gebruikt was. Uit zijn tabel (l. c. bl. 39) blijkt duidelijk, dat gedurende de eerste zes dagen van zijn vetloos dieet, nog geen verandering in het serum te vinden is. Zeer interessant is het, dat hij bij een streng vegetarisch dieet weinig invloed op het chol.-gehalte zag. VERHOEF zelf wijst hierop niet, maar het is een der weinige onderzoekingen, die een conclusie toelaat omtrent den invloed van een aan phytosterine rijk voedsel. Bij het door hem zelven, gedurende 8 dagen volgehouden vegetarisch dieet, bleek geen verandering in het chol.-gehalte ontstaan te zijn.

Op de talrijke onderzoekingen, die over deze quaestie bij dieren verricht zijn, gaan wij, als niet zonder meer op menschen toepasselijk zijnde, hier niet nader in.

Komen wij nu terug tot het speciale onderwerp, waarover ons onderzoek loopt, namelijk tot de oorzaak van de vorming van de galsteenen, dan herinneren wij ons, dat CHAUFFARD [1]) en de zijnen de meening zijn toegedaan, dat galsteenvorming een gevolg zou zijn van hyperchol-aemie en wij zagen, dat zij in de aetiologie van lijders aan galsteenziekte steeds wel een moment weten te vinden, waarbij die vermeerdering van chol. in het bloed aanwezig is geweest of nog aanwezig is (doorgestane graviditeit, reconvalescentie van acute infectie-ziekten) en dat zij, wanneer zulk een moment niet kon worden aangenomen, de hyperchol.aemie aan een z.g. chol.-diathese toeschrijven.

In de theorie van het ontstaan van galsteenen ten gevolge van eene vermeerderde hoeveelheid cholesterine

---

Leçons sur la lithiase biliaire.

in het bloed, ontbreekt echter nog één schakel, n.l. het eveneens vermeerderd zijn van de hoeveelheid chol. *in de gal.*

Over dit laatste zijn ook verschillende onderzoekingen ingesteld.

THOMAS (dissertatie gecit. door Lichtwitz) toonde aan, dat het chol.-gehalte van de gal bij den hond onafhankelijk is van de voeding en KARESCH en JANKAU [1]) vonden, dat zelfs toediening van het cholesterine als zoodanig geen invloed daarop had. Dit deed NAUNYN zijn theorie opstellen, dat het chol. niet door de levercellen werd afgescheiden, maar dat het in de gal van de epitheliën der galwegen afkomstig was.

Andere onderzoekers (GOODMAN) [2]) vonden echter wel een vermeerdering van het chol.-gehalte van de gal na een gemengd, dus ook chol.-rijk dieet, vooral wanneer dit bloedrijk was.

KUSUMOTO [3]) zag na inspuiting van toluylendiamine (een bloedvergift) bij den hond een vermeerdering van de hoeveelheid chol. in de gal optreden; hetgeen hij voor een deel toeschrijft aan het te gronde gaan van de roode bloedlichaampjes, die, zooals wij vroeger zagen, chol. bevatten. MC NEE [4]) had bij dergelijke inspuitingen het chol.-gehalte *van het serum* zien toenemen.

Deze hypercholesterinaemie mogen we echter gerust op rekening zetten van den zeer sterken icterus, die bij zulke proeven ontstaat. Men mag dus de verhooging van het cholesterine-gehalte niet toeschrijven aan het te gronde

---

[1]) Arch. f. exper. Path. u. Pharmac. 39.
[2]) Hofmeister's Beitz. 9. 1907. 91.
[3]) Biochem. Z.schr. 1908. 13. 14.
[4]) D. med. W. 1913. blz. 996.

gaan van de roode bloedlichaampjes in dit geval. Ten einde na te gaan of de destructie van veel roode bloedlichaampjes werkelijk van invloed is op het cholesterinegehalte, spoten wij bij honden phenylhydrazine in. Icterus treedt bij dit bloedvergift niet op. Uit bijgaand tabelletje blijkt, dat er wel van een vermeerdering van het cholesterine-gehalte mag gesproken worden, hoewel de resultaten bij hond 1 gevonden er op wijzen, dat de uitkomsten niet constant zijn.

TABEL VII.

Cholesterine-gehalte van het bloed na inspuiting van phenylhydrazine.

	HOND 1.	HOND 2.	HOND 3.	HOND 4.
Haemoglobine-gehalte *vóór de inspuiting.*	85 %	95 %	90 %	
Haemoglobine-gehalte *ná de inspuiting.*	62 %	55 %	55 %	
Hoeveelheid chol. in serum *vóór inspuiting.*	1950 mgr.	1937½ mgr.	1350 mgr.	1384 mgr.
Hoeveelheid chol. in serum *ná inspuiting.*	2100 2300 2200 „	2700 2700 2700 „	2400 2300 2350 „	2450 „

Bacmeister [1]) vond bij een diabetes-patient met complete galfistel, het chol.-gehalte van de gal boven het normale. Hij brengt dit in verband met het bekende feit, dat bij vele lijders aan diabetes het chol.-gehalte van het serum verhoogd is en meent nu, dat daaraan de door hem gevonden verhooging van het chol.-gehalte in de gal is toe te schrijven; eene wel wat voorbarige conclusie, nu hij bij den bedoelden patient het chol.-gehalte van het serum niet

[1]) Biochem. Z.schr. 1910. 26.

bepaalde en het bekend is, dat niet bij *alle* diabetes-lijders een verhoogd chol.-gehalte van het serum voorkomt.

Uitgaande van het bekende feit, dat bij gravidae het chol.-gehalte van het bloed hooger is dan normaal, onderzocht Mc Nee in Aschoff's laboratorium de cadavers van vier gravidae (3 gevallen van abortus, één van placenta praevia) en vond bij hen een veel hooger chol.-gehalte van de gal in de galblaas dan bij normale menschen, n.l. 6 tot 7 gram per L., terwijl hij, afgaande op de onderzoekingen van Pierce, als normaal ongeveer $1^1/_2$ gram per L. aanneemt. Daar Mc Nee [1],[2],[3]) echter niet durante vita onderzocht en gal uit de galblaas en niet uit den ductus hepaticus genomen werd, bewijzen deze opgaven niet veel, omdat men weet, dat bij gravidae de gal minder gemakkelijk afvloeit dan onder normale omstandigheden.

Mc Nee neemt aan, dat de door hem gevonden waarden van 6 tot 7 gram per Liter 4 × hooger zijn dan normaal. Uit mijne controle-onderzoekingen, die ik instelde, om de juistheid van deze bewering van Mc Nee, die dikwijls in de literatuur over dit onderwerp worden aangehaald, na te gaan, onderzocht ik de gal van patienten, die gestorven waren aan ziekten, die niet met hyperchol.aemie gepaard gaan en vond bij hen resp. 7225 mgr., 7250 mgr., 6635 mgr. en 1125 mgr. chol. per L. Bij deze ook post mortem verrichte bepalingen, vond ik dus hoeveelheden, die even groot waren als die, welke Mc Nee bij zijne gravidae 4 maal grooter dan normaal achtte. De waarden, die Mc Nee vond in de galblaas-gal van overleden gravidae, zijn dus

---

[1]) l. c.
[2]) Annales de médecine 1920. 3.
[3]) Quart. journ. of med. 1914. 27.

volstrekt niet hooger dan de waarden, die men bij cadavers van mannen of niet-zwangere vrouwen kan vinden.

Wij meenen hier nog eens nadrukkelijk op de fout te moeten wijzen, die zoo dikwijls gemaakt wordt, dat men de gal onderzoekt, die in de galblaas gevonden wordt en niet die uit den ductus hepaticus. Indien men eene vergelijking tusschen het chol.-gehalte van serum en van gal wil maken, ten einde iets over de cholesterine in de stofwisseling te weten te komen, dan spreekt het van zelf, dat de gal, die direct van de lever afkomstig is, een juister object van vergelijking vormt dan de gal, die reeds gedurende eenigen tijd in de galblaas gestagneerd heeft.

Dat het chol.-gehalte van de gal in het geheel niet gelijken tred behoeft te houden met dat in het bloed wordt wel daardoor bewezen, dat enthousiaste aanhangers van het omgekeerde, zooals CHAUFFARD, LAROCHE en GRIGAUT [1]), toegeven, dat er gevallen zijn, waarin beide in het geheel niet overeenstemmen. De hoeveelheid chol. in de galblaas-gal van patienten, die aan acute infectie-ziekten overleden zijn, is nu eens heel hoog dan weder heel laag. De meening, dat de hoeveelheid chol. in de gal en die in het serum gelijken tred zouden houden, steunt voor een groot deel op eene publicatie van PIERCE en een tabel van CHAUFFARD. Nu hebben de onderzoekingen van PIERCE [2]) alleen met de galblaas-gal plaats gehad en zijn er in de literatuur vele gevallen bekend, waarbij wel is waar post mortem een hooge chol.-waarde in de *gal* gevonden werd, maar bij ziekten, waarvan het niet bekend is, dat het serum tijdens het leven gewoonlijk een hooge chol.-waarde vertoont.

[1]) Annales de médecine 1920. 3.
[2]) Arch. f. klin. Med. 1912. blz. 337.

Verder komen vele gevallen voor met lage chol.-waarden in de gal bij lijders, bij wie hooge chol.-waarden in het serum de regel is. Gelijktijdige chol.-bepalingen in serum en gal van denzelfden patient werden niet verricht. De gal werd steeds post mortem onderzocht. Uit al zijne gevallen concludeert PIERCE nu, dat de gemiddelde hoeveelheid chol. in de galblaas-gal 1.5 gr. per L. bedraagt. Deze uitspraak komt mij reeds daarom ongerechtvaardigd voor, omdat het aantal gevallen onvoldoende is en de waarden te ver uit elkaar loopen. Immers onderzocht PIERCE slechts 24 gevallen en vond hij als laagste waarde 0,09 gr. per L., bij septicaemie, en als hoogste waarde 13.04 gr. per L. bij carcinoma oesophagi.

Volgens GOODMAN [1]) zou brei van roode bloedlichaampjes en een rijkelijke vleeschvoeding een vermeerdering van de uitscheiding van chol. door de gal tengevolge hebben. Gaat men evenwel de cijfers van GOODMAN wat nauwkeuriger na, dan blijkt de invloed van vleeschvoeding volstrekt niet zoo duidelijk. Het bewijs, dat de chol.-afscheiding door de gal van het eiwitgehalte van de voeding afhangt, is dus nog niet met zekerheid geleverd.

Vrij wel al de hier besproken onderzoekingen dateeren uit een tijd, waarin nog geen goede methoden voor de quantitatieve bepaling van het chol. bestonden. Men mag dus uit de resultaten der vroegere bepalingen niet te veel gevolgtrekkingen maken. Dat dit niet een ongemotiveerde bewering is, blijkt uit enkele getallen, die ik bij PRIBRAM [2]) vond, waar hij getallen van FLINT aanhaalt, die voor de *normale* waarde van chol. in het menschelijke bloed 445

[1]) l. c.
[2]) Biochem. Z.schr. 1906. I.

tot 751 mgr. per L. aangeeft en HOPPE SEYLER gaf bij lijders aan longontsteking 2160 mgr. per L. aan. Wij weten tegenwoordig *met zekerheid,* dat deze cijfers onjuist zijn: bij lijders aan pneumonie is het chol.-gehalte laag: zelf vond ik 670 mgr. en 890 mgr. per L. bij twee gevallen en bij gezonde menschen is het gemiddelde gehalte ong. 1800 mgr. per L.

BACMEISTER [1]) heeft ook bijdragen geleverd tot de kennis van de verhouding, die er bestaat tusschen de hoeveelheid chol. in de gal en die in het bloed; hij deed daarvoor bepalingen in gal, afkomstig uit galfistels. Hij vond hierbij, in overeenstemming met de proeven van GOODMAN, dat de chol-uitscheiding bij versterkten eiwittoevoer begint te stijgen, bij koolhydraat-voeding begint te dalen. Bij nauwkeurige beschouwing van de getallen zijner tabel is op zijne conclusies nog wel het een en ander aan te merken. Voorreerst kan men, daar hij niet opgeeft of de faeces nog derivaten van galkleurstof (urobiline) bevatten, niet opmaken of in zijne proeven nog gal in den darm afstroomde en ten tweede zijn zijne resultaten te wisselend om zijne conclusies te rechtvaardigen. In onze eigen proeven vonden wij bij nauwkeurig onderzoek een onregelmatig verloop van de chol.-uitscheiding, onverschillig welk dieet gegeven werd.

In eene latere publicatie over waarnemingen bij een zwangere hond met een galfistel maakte BACMEISTER zich aan dezelfde fout schuldig en in geen van zijne gevallen werd het chol.-gehalte van het serum bepaald.

Te samen met HAVERS ging BACMEISTER [2]) experimenteel

[1]) Biochem. Z.schr. 1910 blz. 223.
[2]) D. med. W. 1913. 8.

na of onder physiologische of pathologische omstandigheden de vermeerdering van het chol. in het bloed samengaat met een vermeerderde uitscheiding door de gal, of dat in het lichaam retentie van het chol. plaats heeft. Zij kwamen, in tegenstelling met de leer der Franschen (CHAUFFARD en de zijnen), tot de opvatting, dat de hyperchol.aemie gedurende de graviditeit als een retentie-proces moet worden opgevat, waarbij chol. dus in verschillende depots van het lichaam zou worden opgehoopt. Dit geldt echter niet voor elke hyperchol.aemie. Deze proeven werden bij honden gedaan en zijn reeds dáárom niet direct voor de menschelijke pathologie bruikbaar. Het is toch wel gebleken, dat er verschillen tusschen beider stofwisseling bestaan: immers de hond scheidt voornamelijk *chol.-esters* in de gal uit, de mensch bijna uitsluitend *vrij cholesterine*. Verder zijn de proeven niet zeer bewijzend, omdat BACMEISTER, volgens zijn eigen verklaring, met een incomplete galfistel werkt, om den hond onder zooveel mogelijk physiologische voorwaarden te houden. Maar dan komt men toch niets zekers te weten omtrent de werkelijke chol.-uitscheiding door de gal. De uitscheiding in procenten, die zij aangeven, is toch alleen dán van waarde, wanneer ook de totale hoeveelheid gal bekend is. Cijfers worden hierbij door B. en H. niet gegeven. Zij bepaalden in dit onderzoek den invloed, dien eiwit-rijke voeding en dien, welke de graviditeit op de uitscheiding der chol. in de gal heeft. De eerste gaf, in overeenstemming met hunne vorige proeven, eene vermeerdering van de chol.-uitscheiding, de graviditeit eene duidelijke vermindering in de latere weken, met eene plotselinge stijging één dag na de bevalling.

VON CZYLARZ, FÜCHS en FÜRTH [1]) onderzochten, gedurende

[1]) BIOCHEM. Z. schr. 1913. 49.

zeven achtereenvolgende dagen, de gal, welke uit een galfistel werd opgevangen bij een, wegens cholelithiasis geopereerden patiënt. Om uit te maken of het chol. van het voedsel in de gal overgaat, kreeg de patiënt den 4en dag, in plaats van de gewone gasthuisvoeding, drie porties ei plus hersenen, dus eene aan chol. rijke voeding. Van eene vermeerdering van het chol. in de gal bleek hierbij niets; de hoeveelheid was zelfs zeer gering, zij wisselde tusschen 0.02 en 0.15 %. De hoeveelheid uitgescheiden *galzuur* was daarentegen 5 tot 8 maal zoo groot; zij bedroeg in de eerste drie dagen 0.05 tot 0.07 % en 0.24 tot 0.55 % in de laatste vier dagen. Jammer is het, dat ook deze schrijvers alleen de hoeveelheden in percenten aangeven en niet de absolute hoeveelheid uitgescheiden chol. en galzuurzouten. Ook kan men, daar de faeces niet onderzocht werden, niet controleeren of de galfistel compleet was of niet. In hoever die gevonden vermeerdering van de galzuur-afscheiding een steun is voor de nieuwere opvatting, dat tusschen chol. en galzuur een nauw verband bestaat, en wel dat de galzuren uit het cholesterine ontstaan, is door dit ééne geval niet uit te maken, te minder, waar hier, evenals bij onze eigen patiënten, het bestaan eener pathologische stofwisseling, waarschijnlijk is. De kans om deze stofwisseling bij normale menschen na te gaan, is zeer gering. Onderzoekingen door WINDAUS[1]) ingesteld, geven een belangrijken steun aan het vermoeden, dat het galzuur uit het cholesterine ontstaat. Onderzoekingen zoowel in het serum als in de gal bij den zelfden patiënt werden, voor zoover ons bekend is, niet gedaan.

---

[1]) Ber. d. Chem. Gesellsch. 1908. 41.

Hieromtrent verrichtten wij zelf een onderzoek, waarvan het resultaat echter niet in verhouding staat tot de daaraan besteedde moeite. Het betrof twee patiënten met een complete galfistel (hepaticus-drainage, geen urobiline in de faeces), die wegens „cholelithiasis" geopereerd waren. De eerste patiënt had werkelijk een aantal galsteenen in de galblaas, bij den tweede werden alleen de teekenen van ontsteking in de galblaas aangetroffen.

Gedurende de eerste dagen na de operatie werd de gal bewaard noch onderzocht. Het temperatuursverloop was gedurende de geheele proef normaal. Bij zijne onderzoekingen had BACMEISTER gevonden, dat in die eerste dagen de galafscheiding en dus ook de afscheiding van het chol. belangrijk beneden het gemiddelde bleef, zoowel absoluut als percentsgewijze.

TABEL VIII.

PATIENT I.

Hoeveelheid afgescheiden cholesterine in gal en in serum.

	Hoeveelh. gal.	Hoeveelh. chol. p. L. gal.			Tot. hoev. chol. in 24 uur.	Hoev. chol. per L. serum.	Voeding
		1e Bepaling.	2e Bepaling.	Gemiddelde.			
1e Dag	330 C.C.	1400	1450	1425 mgr.	470 mgr.		Pap en mel
2e „	210 „	1300	1400	1350 „	283.5 „		„
3e „	240 „	2350	2250	2300 „	552 „		„
4e „	270 „	2220	2520	2370 „	639.9 „		„
5e „	175 „	1900	2100	2000 „	350 „		„
6e „	295 „	1350	1450	1400 „	413 „		„
7e „	370 „	2700	2650	2675 „	990 „		„
8e „	270 „	1650	1550	1600 „	432 „		Extra-eten
9e „	320 „	1850	1850	1850 „	592 „	1145 mgr.	„
						(1080 1210)	
10e „	325 „	2000	1950	1975 „	650 „		en 60 gr. levertraan
11e „	225 „	1400	1580	1490 „	335 „		„
12e „	360 „	1930	1950	1940 „	698 „		„
13e „	340 „	1500	1400	1450 „	493 „		„
14e „	170 „	1870	1700	1785 „	303.4 „		„
						(1350 1420)	
15e „	350 „	2420	2560	2490 „	871.5 „	1385 mgr.	„

*) Extra eten d.w.z.: eieren, boter, kaas, groenten, brood, vleesch.

Den 9en dag, toen patiënt begonnen was extra-eten te nemen, werd venae-punctie verricht, ten einde het chol.-gehalte van het serum te bepalen; dit bleek 1145 mgr. per Liter te bedragen, als gemiddelde van twee bepalingen. Aan het einde van den laatsten dag werd met hetzelfde doel eene venae-punctie verricht, toen bleek het serum 1385 mgr. chol. per Liter te bevatten, eveneens het gemiddelde uit twee bepalingen.

Uit de cijfers van bovenstaande tabel van patiënt 1 ziet men, dat eene toeneming van de uitscheiding der cholesterine door de galwegen, onder den invloed van een vetrijk dieet, niet plaats heeft en dat het chol.-gehalte van het serum bij die voeding slechts zeer weinig hooger gevonden wordt dan tijdens het gebruik van gewoon voedsel. Aan dit geringe verschil mag geen beteekenis gehecht worden, het valt geheel binnen de fouten aan een dergelijke bepaling verbonden.

Van eene vermeerdering of vermindering der galafscheiding onder invloed van het dieet valt evenmin iets te bespeuren; hoogstens mag men van een geringe vermeerdering spreken onder invloed van het smakelijke en meer gemengde dieet na den achtsten dag. Beschouwt men de gemiddelden van de drie perioden, waarin men de proef zou kunnen verdeelen: één periode, gedurende welke alleen pap, melk en beschuit werd gebruikt, één periode, waarin aan dit dieet groenten, aardappelen, boter, vleesch, kaas, eieren enz. werd toegevoegd en een laatste periode, waarin ten slotte aan dit dieet nog een hoeveelheid levertraan werd toegevoegd, dan blijkt, dat de gemiddelden van die drie perioden ongeveer even groot zijn, n.l. in de eerste periode 528 mgr., in de tweede periode 558 mgr. en in de derde periode 540 mgr.; het verschil tusschen de eerste en de derde periode bedraagt ongeveer 2%, wat natuurlijk niet voldoende is, om er eenige conclusie uit te trekken.

Er zijn echter schrijvers, zooals Czylarz, Fürth e,a., die beweren, dat onder den invloed van een vetrijk dieet niet de hoeveelheid *cholesterine* in de gal toeneemt, maar wel de hoeveelheid *galzure zouten*. Om de juistheid hiervan te controleeren deden wij nog een onderzoek, waardoor wij tevens de uitkomsten van ons eerste konden controleeren. Toevalliger wijs werden, met een ander doel, in het laboratorium

TABEL IX.

PATIENT II.

Hoeveelheid Cholesterine en Galzuren in Gal en Serum.

	Hoeveelh. Gal.	Hoeveelheid chol. p. Liter gal.			Tot. hoev. chol. in 24 uur in milligr.	Hoev. galzuur per L. gal. in milligr.	Hoev. galzuur in 24 uur in milligr.	Hoev. chol. p. L. serum in milligr.	Voeding.
		1e Bepaling.	2e Bepaling.	Gemiddelde.					
1e Dag	280 C.C.	2330 mgr.			652.4	16242	4547.9		Pap en melk
2e „	285 „	2010 „	2120 mgr.	2065	588.5	5043	1640		„ „
3e „	—				—	—			„ „
4e „	310 „	1550 „	2420 „	1985	595.3	18513	5739.2		„ „
5e „	285 „	1900 „	1900 „	1900	541.5	21593	6154		„ „
6e „	330 „	1250 „	1150 „	1200	396	18155	5991.4		„ „
7e „	350 „	1180 „	1250 „	1215	425	21521	7532.5		„ „
8e „	350 „	2120 „	2100 „	2110	738.5	22131	7746.1		„ „
9e „	403 „	1720 „	1800 „	1760	709	20016	8066.6		„ „
10e „	340 „	—	—	—	—	29438	10009		„ „
11e „	320 „	1200 „	1400 „	1300	416	28812	9222.4	1700	„ „
12e „	375 „	1120 „	—	—	420	23949	8981.8		Extra-Eten en 60 gr. levertr.
13e „	375 „	1050 „	1100 „	1075	403	28232	10587		„ „
14e „	375 „	950 „	1000 „	975	366	21101	7913.4		„ „
15e „	385 „	1020 „	—	—	393	20831	7820	1437	„ „
16e „	340 „	1100 „	—	—	374	22753	7736		„ „
17e „	425 „	1420 „	—	—	604	20307	8630.5		„ „

van Prof. SNAPPER de hoeveelheden galzure zouten bepaald, zoodat ik van deze resultaten kon gebruik maken.

Ook deze tweede patiënt had een complete galfistel. De voeding werd iets anders ingericht dan de vorige: de patiënt kreeg na de operatie eerst gedurende *geruimen* tijd pap en melk en den 12en dag een gemengd dieet, zooals bij den eersten patiënt, dus boter, kaas enz., daarbij een even groote hoeveelheid levertraan. In beide perioden werd een venae-punctie gedaan om te zien of het chol.-gehalte van het serum toenam bij vermeerdering van de hoeveelheid chol. in het voedsel. Deze venae-punctie geschiedde het eerst op den 11en dag, dus aan het slot van de pap- en melk-periode. Het chol.-gehalte bedroeg toen 1700 mgr. per Liter; daarna werd op den 15en dag het chol.-gehalte bepaald, het bleek toen 1437 mgr. per Liter te bedragen. Eene vermeerdering, ten gevolge van het dieet, was dus zeker niet opgetreden.

Enkele uitkomsten van de bepalingen konden niet gebruikt worden, omdat de cijfers van de dubbelbepalingen (er werden soms zelfs 4 bepalingen gedaan) te zeer uit elkander liepen, om aan het gemiddelde eenige waarde te hechten, Bepaalt men nu het gemiddelde uit de twee perioden, dan blijkt, dat voor de periode met een chol.-rijk dieet een *lager* gemiddelde gevonden werd dan voor de periode met een chol.-arm dieet. Het gemiddelde van de eerste periode bedroeg namelijk 562.5 mgr., dat van de tweede periode 426.6 mgr.

Wat de *galzure zouten* betreft, zoo vindt men in de tweede periode bij het vetrijke dieet inderdaad eene grootere gemiddelde hoeveelheid dan in de eerste periode, waarin slechts pap en melk gebruikt werd. De gemiddelde

hoeveelheid galzure zouten bedraagt namelijk in de eerste periode 6664.9 mgr., in de tweede periode 8611.4 mgr., een niet onaanzienlijk verschil dus. Ook wanneer wij hierbij in het oog houden, dat het lage cijfer der eerste periode verkregen is uit 10 getallen, waarvan één in vergelijking met al de andere getallen, ook van de tweede periode, onevenredig laag is (1640), en wanneer men dus dit getal uit de berekening voor de eerste periode wegneemt, blijft het gemiddelde voor de eerste periode 7223, dus altijd nog belangrijk beneden het gemiddelde van de tweede periode.

Wanneer men uit één geval eenige conclusie zou mogen trekken, zouden onze cijfers aan de hierboven medegedeelde bewering van CZYLARZ wel eenigen steun geven.

HOOFDSTUK VI.

Over het cholesterine bij nierziekten.

Het komt ons niet ondienstig voor, om, na de meer uitvoerige bespreking van het cholesterine-gehalte van het serum bij ouden van dagen en bij lijders aan galsteenen, nog enkele mededeelingen te laten volgen over hetgeen bekend is over het cholesterine-gehalte van het bloed bij lijders aan *nierziekten.*

Wij zullen om dit meer overzichtelijk te maken de verschillende nierziekten in de in den lateren tijd gebruikelijke groepen onderbrengen, daarbij evenwel er op wijzende, dat de verschillende benamingen, die men in de buitenlandsche literatuur aantreft, elkander niet steeds volkomen dekken. Zoo komen de ziektebeelden, die de Franschen als nephritis met oedeem en *keukenzout*-retentie (chlooruraemie) beschrijven, vrij wel overeen met die, welke door de Duitschers (VOLHARD) met den naam van nephrosen betiteld worden. De nephritis met *ureum*-retentie (azotaemie) komt overeen met de genuine en secundaire schrompelnier en met den z.g. combinatie-vorm van VOLHARD; beide zijn nieraandoeningen, waarbij stikstofproducten in het bloed worden teruggehouden, waar de nier dus insufficient is ten opzichte van stikstof-verbindingen en waarbij hypertrophia cordis optreedt. De gevallen van nephritis met „nephrotischen Einschlag" en

de sclerosen met „nephritischem Einschlag" zijn ongeveer op één te lijn te stellen met den mengvorm van WIDAL. Volkomen vergelijkbaar zijn de Fransche en Duitsche begrippen evenwel niet, daar de eerste vooral den nadruk leggen op de klinische verschijnselen, de laatste meer

TABEL X.

Verhouding tusschen het Lipoïden- en Cholesterine-gehalte van het serum, volgens Weill, Widal en Laudat.

LIPOIDEN.	CHOLESTERINE.
57.08	10.80
34.27	10.40
18.80	5.95
17.67	4.40
16.54	5.60
14.66	3.68
12.20	3.80
11.02	3.24
10.91	3.12
10.35	3.03
10.22	3.01
8.95	2.85
8.23	2.25
7.40	2.24
6.08	1.94
5.19	1.56

den pathalogisch-anatomischen kant naar voren brengen [1]) [2]).

Wij zullen onze bespreking beginnen met de voor de cholesterine-pathologie belangrijkste groep, die der z.g. nephrosen, die vroeger met den naam van parenchymateuse nephritis werden aangeduid. Hierbij zijn de veranderingen,

[1]) Nieuwere inzichten der nephritis. HIJMANS.
[2]) Die doppelseitigen Nieren Erkrankungen. VOLHARD.

die in het chol.-gehalte van het bloed optreden het duidelijkst en hierbij loopen de verschillende meeningen het minst uiteen, al zijn ook alweer niet alle schrijvers het op alle punten met elkander eens.

A. Cholesterine-gehalte van het bloed bij *Nephrosen* (parench. nephritis). WIDAL, WEILL en LAUDAT [1]) die reeds eerder gezien hadden, dat er gevallen van Brightsche ziekten waren, bij welke het bloedserum lipaemisch was, er dus melkachtig uitzag en een grootere hoeveelheid lipoide stoffen (waartoe, zooals men weet de chol. behoort) bevatte dan normaal, bepaalden bij deze patiënten het chol.-gehalte van het serum. Zij vonden, dat, indien bij nieraandoeningen het lipoid-gehalte verhoogd was, dit tevens het geval was met het chol.-gehalte en wel voor beide stoffen in nagenoeg dezelfde mate. Het cholesterine-gehalte was dus min of meer een indicator voor het lipoid-gehalte.

Bij zeven zieken met keukenzout-retentie, d.w.z. met oedemen, maar zonder ureum-retentie, met een parenchymateuse degeneratie der nier dus, vonden deze schrijvers:

Parenchymateuse degeneratie-Nephrosen.

	Hoev. chol in bloed.	Hoev. eiwit in urine.
Geval 1.	10.80 gr. per L.	25 gr. per 24 uur.
„ 2.	10.40 „ „ „	
„ 3.	2.85 „ „ „	4 „ „ „ „
„ 4.	3.12 „ „ „	6 „ „ „ „
„ 5.	3.01 „ „ „	3 „ „ „ „
„ 5.	1.94 „ „ „	sporen.
„ 7.	1.56 „ „ „	0.50 gr. „ „ „

[1]) Semaine médicale 1912. 45.

Uit deze gevallen en ook uit *al* hun andere gevallen van nierlijden, bleek dat van al de Bright'sche symptomen de albuminurie het veelvuldigst samenging, maar niet geheel parallel verliep dat met de zware lipaemieën. Jammer is het, dat deze schrijvers hunne methode van onderzoek niet vermelden. Ook is uit hunne beschrijving niet op te maken of er gevallen van zuivere nephrose bij waren; de klinische verschijnselen immers geven zij niet op. Wel wordt vermeld, dat er drie gevallen o.a. het eerste, van tuberculeuse nephritis onder waren met zeer sterke albuminurie, normale permeabiliteit voor ureum, lagen bloeddruk en voorbijgaande chloor-retentie, gevallen dus, die zeker geen zuivere nephrosen waren, evenmin als de laatste twee gevallen uit de tabel, met hun laag eiwit-gehalte.

Een „syndrôme lipémique", eene combinatie van verschijnselen dus, waaraan zulk een nieraandoening, die aanleiding geeft tot retentie van lipoiden, te herkennen zou zijn, konden de schrijvers niet opstellen, zooals voor een syndrôme chlorurémique en azotémique wèl bestaat en in het algemeen is uit deze onderzoekingen niets met zekerheid gebleken omtrent het chol.-gehalte van het bloed bij parenchymateuse nierdegeneratie.

Wel komen in de Comptes rendus de la Société de Biologie 1911 van de hand van CHAUFFARD, LAROCHE en GRIGAUT mededeelingen voor over het gehalte aan chol. in den loop van *chronische* nephritiden, maar van de parenchymateuse vormen wordt daarin geen melding gemaakt en andere gegevens, ook van nieuweren datum, heb ik in de *Fransche* medische literatuur niet kunnen vinden.

In de *Amerikaansche* literatuur daarentegen komen over het chol.-gehalte van het bloed, speciaal bij parenchyma-

teuse vormen, wèl mededeelingen voor, waarover ik hieronder een kort overzicht laat volgen:

DENIS [1]) bepaalde in 1917 het chol.-gehalte van het serum bij verschillende ziekten, volgens de methode van BLOOR (modificatie van die van Autenrieth-Funk), eene methode, die echter te hooge waarden aangeeft en ook in Amerika niet zonder critiek is gebleven (HOWARD MÜLLER) [2]). DENIS kon nu bij de meeste ziekten, waarbij tot nog toe, volgens andere onderzoekers, hyperchol.aemie voorkwam, deze niet vinden. Met name vond hij bij nephritis, cardiorenal-disease, arterio-sclerose met hartaandoeningen het chol.-gehalte, zoowel in de vroege stadia als wanneer de patiënt feitelijk moribund was, op normale hoogte. Bij 58 zijner bepalingen bij renale en cardiorenale aandoeningen vond hij er slechts twee met een hooger chol.-gehalte dan zijn bovengrens van het normale (2500 mgr. per Liter) en wel 4750 mgr. en 6600 mgr. per Liter. Beide malen gold het denzelfden patiënt, acute nephritis, met zeer sterke oedemen, zonder verhoogden bloeddruk, zonder arterio-sclerotische veranderingen en zonder retinitis albuminurica.

Uit de gegevens der andere gevallen blijkt niet met zekerheid of er wel een nephrose (parenchymateuse degeneratie) bestond. Bij deze gevallen is het chol.-gehalte niet hoog, hetgeen volgens hem moet geweten worden aan het chol.-arm dieet, dat de patiënten in den loop van het onderzoek nuttigden. Later zullen wij zien, dat dit niet juist kan zijn.

Ook BLOOR [3]) bepaalde bij nephritis het gehalte van het

---

[1]) Journ. of Biol. Chem. 1917. 29.
[2]) Journ. of Biol. Chem. 1916. 25.
[3]) Journ. of Biol. chem. 1917. 31.

bloed aan verschillende lipoiden en vond het „practically normal throughout", maar ook hij geeft van de 22 onderzochte gevallen te weinig scherp aan met welken vorm men te maken had. Hij onderscheidt twee soorten van stoornis in het gehalte van het bloed aan lipoiden: de acute en de chronische; de eerste is die, welke optreedt bij de alimentaire lipaemieën en gekarakteriseerd door vermeerdering van het *vet-* en *lecithine*-gehalte van het bloed; de chronische is die, welke veroorzaakt wordt door vermeerdering van het bloed-chol. of zooals de Amerikanen zeggen, van het bloed-*„cholesterol"*. Het beste voorbeeld van dezen laatsten vorm is de diabetes.

Volgens deze indeeling zou dus de lipaemie bij de nephritis, als zijnde van alimentairen oorsprong, tot de acute stoornissen gerekend moeten worden. Terecht ziet Bloor echter zelf in, dat dit tot verkeerde gevolgtrekkingen zou leiden, immers verandert het gehalte aan cholesterine in het bloed niet of nagenoeg niet door het dieet, wanneer men werkelijk met een flinke hypercholesterinaemie te doen heeft (Stepp). Ook voor gevallen van nephritis is dit beschreven, waarbij het chol-gehalte steeds hoog bleef ondanks het toegediende (chol.-arm) voedsel. Bloor wil deze „lipoid disturbance" op dezelfde wijze verklaren als hij het voor de abnorm. groote hoeveelheden bij diabetes doet, namelijk door de acidose, die hij, met een beroep op de mededeelingen van Peabody als een frequent verschijnsel bij nephritis opgeeft. Dat ook dit niet juist is, blijkt echter onder meer uit de mededeeling, die Boom in zijne dissertatie doet, dat de hoeveelheid cholesterine in het bloed bij diabetes geen verband houdt met de acidosurie.

Bloor noemt echter geen enkel cijfer, waaruit men het

verband van het aceton, diaceetzuur of β-oxyboterzuur zou kunnen gewaar worden.

De quintessence van het betoog van BLOOR, is, dat hij bij nephritis geen verhoogd cholesterine-gehalte vindt.

In de *Duitsche* literatuur vindt men over het chol. bij nephrosen volledíger en nauwkeuriger opgaven, al kan men niet álle publicaties even goed vertrouwen, daar de methoden van onderzoek bij de verschillende onderzoekingen dikwijls zeer onnauwkeurig of verouderd zijn (zie hierover Hoofdst. 4).

Een van de eerste publicaties was die van PORT [1]) in 1910, die nog gebruik maakte van de remmende werking, die de cholsterine op de saponine-haemolyse uitoefent. Herhaalde onderzoekingen toonden aan, dat bij sommige vormen van nephritis steeds een verhooging van het beschuttend vermogen tegen die haemolyse bestaat. Het waren de vormen van nephritis, die met sterke eiwituitscheiding (5 tot 12 per m.), oedemen en meer of minder uraemische verschijnselen gepaard gingen. Ook bij een geval van secundaire lues, met veel eiwit in de urine, werd dit beschuttend vermogen verhoogd gevonden.

BACMEISTER en HENES (1913) [2]) kwamen tot een ander resultaat. Zij onderzochten 14 gevallen van „chronische Nierenerkrankungen", waarvan de klinische verschijnselen verder niet worden opgenoemd. De zeer hooge chol.-waarden van de Franschen en na hen ook die van verschillende Duitschers, vonden zij niet, maar hoe ernstiger zij den algemeenen toestand vonden des te hooger was ook het chol.-gehalte. Nu is het begrip „ernst van den algemeenen toestand" een, dat voor verschillende opvatting vatbaar is:

[1]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 99.
[2]) D. med. W. 1913. 12,

de toestand van een patiënt toch met nephrose, sterke oedemen en exsudaten, is niet te vergelijken met dien van een patiënt met echte uraemie, tengevolge van een klassieke schrompelnier, of een decompensatie als laatste stadium van een secundaire schrompelnier en toch mag men beider toestand ernstig noemen.

Hooge chol.-waarden vonden zij bij „chronische uraemie" (?), nam. 2.2 gr. per Lit. maar de chol.-vermeerdering in het bloed was onafhankelijk van de hoeveelheid eiwit in de urine: normale cijfers voor de chol. werden gevonden bij veel eiwit, indien de algemeene toestand goed was; daarentegen sterk verhoogde cijfers bij weinig eiwit, indien de algemeene toestand te wenschen overliet. Zij vonden ook, dat bij uraemie het gehalte van het bloed aan cholesterine, kort vóór den dood, sterk afnam.

WELTMANN (1913) [1]) vond in twee gevallen van buitengewoon sterke eiwituitscheiding (15 tot 27 per m.) ook de hoogste chol.-waarden. Beide gevallen betroffen patiënten met de klinische verschijnselen van groote witte nieren, eene diagnose, die bij een van hen bij de obductie bevestigd werd gevonden. Bij de verschillende vormen, die hij naging, kon hij een verhooging van den chol.-spiegel constateeren, die in zekere mate afhankelijk was van den graad van beschadiging van het parenchym.

Ongeveer terzelfder tijd verscheene en artikel van BAUER [2]) (1913) en SKUTEZKY. Zij bepaalden niet het gehalte aan cholesterine, maar het z.g. lipoid-getal. De reeds in den aanvang van dit hoofdstuk genoemde onderzoekingen van WIDAL e.a. rechtvaardigen eenigszins het in de plaats stellen

[1]) Wien. klin. W. 1913. 22.
[2]) Wien. klin. W. 1913. 21.

van het lipoid-getal voor dat der cholesterine. Het laatste zou immers de indicator zijn van het eerste. Een verband tusschen het lipoid-gehalte van het bloed en het eiwitgehalte van de urine werd door hen niet gevonden, maar nadere klinische gegevens omtrent den aard der nieraandoeningen werden door hen niet gegeven. De hoogste waarden voor het lipoid-gehalte werden door hen gevonden bij een geval van „luetische nephritis", maar ook van dit geval worden geen nadere bijzonderheden medegedeeld, en bij eene chronische parenchymateuse nephritis met retinitis albuminurica, die neiging vertoonde in schrompeling over te gaan. Deze schrijvers willen de lipoidaemie van de lijders aan nephritis toeschrijven aan eene slechte uitscheiding der lipoiden door de nier. Ook denken zij aan een uitstorting in het bloed van de in de nier gevormde lipoide stoffen.

Behalve op de hierboven genoemde stoffen werd in de latere jaren de aandacht der klinici gevestigd op nog andere in de urine voorkomende stoffen en wel door MUNK[1]), die het eerst wees op het voorkomen van *dubbelbrekende stoffen* daarin. In *normale* urine komen zoo goed als geen dubbelbrekende stoffen voor, maar in *pathologische* urines dikwijls wel; het aantoonen en het verklaren van de beteekenis daarvan geschiedt echter gewoonlijk in de klinische laboratoria niet. Meestal wordt daar slechts bij de z.g, lipurie of chylurie eenige waarde gehecht aan het voorkomen der vettige bestanddeelen, maar voor de nierpathologie hebben deze slechts weinig belang, daar de oorzaak hierbij meestal in het bloed gelegen is of in zeld zamere gevallen in vervallende tumoren van de lagere urine-wegen. De vetdeeltjes, die uit het nier-parenchym

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 78.

afkomstig zijn, zijn niet voor het bloote oog zichtbaar, maar slechts met het microscoop aantoonbaar.

Het vet in de urine komt onder twee vormen voor:

1e, als vet in den vorm van fijne lichtbrekende druppeltjes, vervette epithelien, vetcylinders, als z.g. Fettkörnchenkugel en vetzuurnaalden;

2e. als vetachtige substantie, z.g. lipoid.

In het gewone licht zijn beide moeilijk van elkaar te onderscheiden, maar in het gepolariseerde licht, dus met het polarisatie-microscoop zijn de lipoiden (anisotrope vetten) dubbelbrekend, in tegenstelling met de isotrope vetten.

De beteekenis voor de kliniek van het onderzoek van MUNK ligt nu, volgens hem, daarin, dat deze methode uitnemend te gebruiken is als differentiëel diagnosticum tusschen een acuut ontstekingachtige en een chronisch degeneratieve ziekte der nier. Niet alleen dus een laboratorium-finesse.

Vóór MUNK hadden reeds KAISERLING en ORGLER de glanzende droppeltjes met zwart kruis als vetachtige stoffen herkend en dikwijls in de pathologisch veranderde aorta en nieren gevonden.

PANZER slaagde er in de druppeltjes in zuiveren vorm af te scheiden; hij kon toen bewijzen, en WINDAUS bevestigde deze onderzoekingen, dat de chemische structuur uit een verbinding van cholesterine en vetzuren, de z.g. chol.-esters dus, bestond.

Deze vondsten gaven ASCHOFF, KAWAMURA e. a, aanleiding tot de veronderstelling, dat deze chol.-esters niet in de zieke organen werden gevormd, maar van buiten af werden aangevoerd en onder bepaalde omstandigheden in de organen werden afgezet. Deze z.g. chol.-ester-vervetting stelt hij tegenover de vervetting met neutrale vetten.

Het gelukte echter niet alleen deze stoffen in de zieke organen *aan te toonen,* men slaagde er ook in experimenteel afzettingen daarvan in de organen te verkijgen, die zoowel morphologisch als chemisch met die stoffen overeen kwamen en waarvan men kon bewijzen, dat zij zich uitsluitend ten koste van de chol.-verbindingen vormden.

LAWRYNOWICZ [1]) onderzocht verschillende vormen van nierziekten met het oog op het voorkomen van deze stoffen. In de 59 door hem onderzochte gevallen kwamen zes gevallen voor van aandoeningen der afvoerwegen van de *urine* (cystitis enz.), bij geen dezer gevallen kwam anisotroop vet in de urine voor. Bij twaalf gevallen bestond een *acute parenchymateuse degeneratie van de nier,* slechts bij twee daarvan gelukte het anisotroop vet aan te toonen.

Bij 21 gevallen bestond een *chronische parenchymateuse nephritis,* op twee na werden in deze de chol.-esters aangetoond; daarentegen werd weder geen enkele maal anisotroop vet gevonden in de urine van 12 lijders aan *chronische interstitiëele nephritis.* Maar bij 3 gevallen van *amyloid-nier* (alleen klinisch vastgesteld) werd het anisotrope vet weder wel in de urine gevonden, daarentegen weder nooit bij de *stuwingsnier.*

De opvatting is nu, dat het organisme op deze anisotrope vervetting der organen zou reageeren met bindweefselwoekering, in tegenstelling met de meer onschuldige infiltratie met neutraal vet. En LAWRYNOWICZ vroeg zich nu af of hij deze schadelijke anisotrope vervetting niet zou kunnen voorkomen of genezen door aan het organisme minder eigeel, hersenen, room, vetten, in het algemeen minder

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 80.

chol.-rijke voedingsstoffen toe te voeren. Hij vermeldt evenwel geen proefnemingen, waardoor hij een antwoord op deze vraag zou kunnen krijgen. Maar, daar het chol.-gehalte van het voedsel nog steeds wordt aangezien als de hoofdbron van de cholesterine in het lichaam, is het niet te verwonderen, dat L. ook zijne therapeutische maatregelen in deze richting heeft gezocht. Ten onrechte evenwel, want uit een publicatie van BEUMER [1]) is gebleken. dat in de door L. bedoelde gevallen het voedsel al zeer weinig invloed heeft op het chol.-gehalte van het bloed.

BEUMER gaf aan een patiënt met nephrose en verhoogd chol.-gehalte van het bloed, in plaats van een tamelijk vetrijk koolhydraat-dieet, gedurende acht dagen eerst een chol.-rijken kost; aan het begin daarvan bedroeg de hoeveelheid cholesterine in het serum 0.688 %, aan het einde 0.640 %. Hierna kreeg de patiënt vetvrij, koolhydraat- en eiwit-rijke voeding gedurende één maand; daarna weder eene periode van een aan cholesterine-rijke voeding. Het vetvrij dieet bleek bij deze proeven zonder invloed te zijn op den chol.-spiegel. Een tweede vetvrije periode begon met 0.456 % en eindigde met 0.452 %; waaruit dus blijkt, dat het onthouden van vet aan de voeding geen invloed heeft op het chol.-gehalte van het serum. Hieruit kan het voor de kliniek belangrijke feit getrokken worden, dat met het dieet geen invloed kan uitgeoefend worden op de voortschrijding van het proces in de nieren, noch op het cholesterine-gehalte van het bloed.

In den lateren tijd [2]) heeft men evenwel geleerd niet meer zooveel waarde te mogen hechten aan het voorkomen

[1]) Jahrbuch f. Kinderheilkunde 89.

[2]) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 125 Margarete Genck.

van deze dubbelbrekende stoffen in de urine, daar niet alle dubbelbrekende stoffen lipoiden behoeven te zijn en zij bij gezonden zeer onregelmatig kunnen voorkomen. Het practische nut van hare opsporing is dus niet groot. Een eigen meening mogen wij bij het geringe aantal onzer gevallen, noch over dit practische nut noch over de herkomst van de anisotrope stoffen in de urine uitspreken.

B. Cholesterine-gehalte van het bloed bij *chronische interstitiëele nieraandoeningen.*

Wij zullen nu een overzicht laten volgen van hetgeen wij in de ons ten dienste staande literatuur over dit onderwerp vonden met betrekking tot de chronische interstitiëele nephritis en de daarmede overeenkomende nieraandoeningen van hoofdzakelijk vasculairen oorsprong.

Het was wederom de *Fransche* kliniek, die het eerst onderzoekingen hierover instelde. WIDAL, WEILL en LAUDAT [1]) onderzochten bij 25 „azotémiques", waarvan 14 een retinitis albuminurica hadden, zoowel het chol.-gehalte als het ureumgehalte van het serum. Het bleek toen, dat de hoeveelheden chol. en ureum in het serum lang niet altijd parallel liepen, noch in de eene noch in de andere richting. In drie waarnemingen bleek, dat bij stijging van het ureumgehalte, dus bij vermeerderde insufficiëntie van de nier, het chol.-gehalte afnam. De gevallen met retinitis vertoonden geen hoogere waarden dan de gevallen zonder oogafwijkingen en verder toonden zij aan, dat het niet waarschijnlijk was, dat de *verhoogde* waarde in het serum op een stoornis in de *interne secretie* der nier zou berusten. Zij gaven namelijk aan eenige patiënten, gedurende ongeveer één week 60 tot 80 gram fijn gemalen gezonde nieren te eten, maar be-

[1]) Semaine médicale 1912. 45.

reikten daarmede geen vermeerdering van het chol.-gehalte van het serum, wat wèl verwacht had kunnen worden, wanneer een uitvallen der interne secretie een invloed op de chol.-uitscheiding gehad had.

Wat in de *Amerikaansche* literatuur over dit onderwerp te vinden is, werd reeds bij de parenchymateuse nieraandoeningen behandeld. Niet altijd zijn beide vormen in de verschillende publicaties streng uit elkander te houden, daar door de verschillende schrijvers de gevallen hiervoor te weinig nauwkeurig omschreven zijn.

In de *Duitsche* literatuur is over dit onderwerp weder meer te vinden. WELTMANN geeft in de Wiener klin. Wochenschrift 1913 een tabel van het chol.-gehalte van het bloed bij verschillende nieraandoeningen. Van de meeste gevallen is echter noch een duidelijke diagnose te maken noch te bepalen in welk stadium de patiënten verkeerden. Van de door hem onderzochte gevallen van schrompelnier hadden enkele hooge waarden, andere daarentegen, o.a. met uraemische verschijnselen, zelfs de laagste waarden uit zijn tabel. Hoewel men dus aan de gepubliceerde getallen niet zoo heel veel heeft, omdat nog daarenboven de door hem toegepaste methode zeer onnauwkeurig is, kent hij zelf aan de chol.-bepaling toch wel eenige diagnostische waarde toe. Zoo nam hij bij een lijder aan albuminurie bij croupeuse pneumonie, op grond van een sterke hyperchol.aemie het bestaan van een ernstige nephritis aan en kwam dit bij de sectie ook inderdaad uit. Zoo sloot hij bij een ander geval van haematurie, op grond van een laag chol.-gehalte, de aanwezigheid van een haemorrhagische *nephritis* uit, en ook dit bleek uit het verdere klinische beloop juist te zijn. En eindelijk nam hij bij een derde

geval met een *hooge* chol.-waarde, waarin haematurie was opgetreden, eene chronische haemorrhagische nephritis aan en ook dit bleek juist te zijn.

Dat tusschen hyperchol.aemie en *verhooging van den bloeddruk* geen verband bestaat, toonde CANTIERI [1]) aan. Personen met arterio-sclerose en verhooging van den bloeddruk vertoonden hetzelfde chol.-gehalte als die met arterio-sclerose *zonder* bloeddrukstijging, het was of verhoogd of normaal. Bij een zelfde persoon schommelt het chol.-gehalte sterk, volgens hem tengevolge van het voedselgebruik. Van eenige regelmaat in de verhouding tusschen bloeddrukverhooging en vermeerdering van het chol.-gehalte bleek hem niets; bij nierlijders, zegt hij, bestaat *gewoonlijk* hyperchol.aemie, ook al is de bloeddruk niet verhoogd.

PORT vond met zijne methode om door middel van cholesterine de saponine-haemolyse te remmen, dat bij nierlijders met min of meer duidelijk uitgesproken uraemische verschijnselen een verhoogd cholesterine-gehalte bestond. Bij acute haemorrhagische nephritis zonder oedeem en met weinig eiwit en ook bij typische chronische interstitiëele nephritiden vond hij geen vermeerdering der „Schutzkraft". Bij een ernstig geval van roodvonk-nephritis met uraemische verschijnselen en veel eiwit in de urine was gedurende deze complicatie de „Schutzkraft" duidelijk verhoogd; bij de reconvalescentie kwamen de normale waarden terug.

In 1918 verscheen een artikel van STEPP [2]), waarin hij o.a. de waarde van het chol.-gehalte bij verschillende vormen van nierziekten behandelt (methode van AUTHENRIETH-FUNK). De meeste van de onderzochte gevallen betroffen de z.g.

[1]) Wien klin. W. 1913. 42.

[2]) M. med. W. 1918. 29.

diffuse glomerulo-nephritis (schema van VOLHARD). Hij vond, dat bijna in de helft van de gevallen het chol.-gehalte van het serum verhoogd was, maar een verband tusschen de verhooging van dit gehalte met eenig ander verschijnsel bij nephritis, kon hij niet aantoonen. In de eerste plaats gaat niet elk geval van retinitis albuminurica met een vermeerdering van het cholesterine gepaard en in de tweede plaats komt niet bij elke hyperchol-aemie bij nephritis een retinitis albuminurica voor. Zeer sterk verhoogd vond hij het chol.-gehalte bij een geval van nephrose: 10 gram per Liter; hierbij bleek echter niet alleen de nier, maar ook de andere organen, vooral de lever, vervet te zijn.

EIGEN GEVALLEN.

Door eigen bepalingen trachtte ik nu mij eene meening te vormen over de verhouding van het chol.-gehalte van het serum bij nieraandoeningen. Ik onderzocht daarvoor 29 gevallen. Deze werden in groepen ingedeeld en zijn door mij in de bijgaande groote tabel gerangschikt.

Tot de *eerste* groep rekenen wij de acht gevallen, waarin *overwegend parenchymateuse beschadiging* aanwezig was, de z.g. nephrosen dus.

Ten eerste behoort tot deze groep het onder 1 en 2 beschreven geval van vergiftiging met sublimaat. Zooals bekend is vertoonen de nieren bij deze vergiftiging het pathologisch anatomische beeld eener nephrose, die wel niet geheel overeenkomt met de histiologie der genuïne nephrosen, omdat bij die sublimaat-nier eene necrotische nephrose gevonden wordt, maar waarbij toch in hoofdzaak eene beschadiging van het nier-parenchym aanwezig is.

In geval 3 was de klinische diagnose van amyloid-schrompelnier gesteld.

In de gevallen 4, 5, 6 en 7 bestonden zwangerschaps-nieren gecompliceerd met ecclampsie. Van deze vrouwen werd tijdens de graviditeit het serum onderzocht, behalve van no. 7, wier bloed één dag ná de bevalling onderzocht werd. Bij de eerste drie bestond dus nog een toestand, bij welken, zooals bekend is, een verhoogd chol.-gehalte in het serum voorkomt. De graviditeit was bij de drie eersten nagenoeg à terme gevorderd, er waren geen complicaties aanwezig, die, zooals temperatuursverhooging enz., een invloed op het chol.-gehalte hadden kunnen uitoefenen.

De *tweede* groep omvat die geyallen, waarbij een genuïne of *secundaire schrompelnier* bestond. Van al deze gevallen werd de klinische diagnose door de sectie bevestigd.

In de *derde* groep plaatste ik die gevallen, die klinisch als *arterio-sclerotische schrompelnieren* worden opgevat. Het pathologisch-anatomische bewijs was hier, in tegenstelling met de vorige groep, niet te leveren.

Tenslotte heb ik nog het chol.-gehalte bepaald van twee patiënten met *chronische nephritis en diabetes,* die beiden een retinitis diabetica hadden.

Wanneer wij nu de verschillende gevallen van deze groepen nader beschouwen, dan moeten wij in de eerste plaats in onze herinnering terugroepen, dat uit de in het voorgaande medegedeelde literatuur gebleken was, dat over het chol.-gehalte van patiënten, die aan nephrose lijden, weinig verschil van meening bestond: zij hebben een *hooge* waarde cholest. in het serum; in één geval zelfs meer dan 10 gram per L.

Het 17e geval staat min of meer op zich zelf. Gedurende

het leven werd deze patiënt voor een geval van nephrose met secundaire schrompeling aangezien. De geweldige oedemen (in 24 uur tijds werden wel eens 30—40 Liter oedeemvocht door Curschmann'sche troicarts verwijderd) en het hooge eiwit-gehalte in de urine deden een overwegende parenchym-beschadiging vermoeden, de verhoogde bloeddruk, de erythrocyten, bevattende urine en het iets verhoogde ureum-gehalte van het bloed deden verwachten, dat een glomerulo-nephritis en secundaire schrompeling gevonden zou worden. Het verwonderde ons al, dat het cholesterine-gehalte van het serum *betrekkelijk* zoo laag was (3165 mgr. per L.) bij een, naar wij meenden, overwegend parenchymateuse nieraandoening. Bij de sectie kwam echter de opheldering; het bleek, ondanks de zeer sterke en hardnekkige oedemen, eene chronische glomerulo-nephritis te zijn met *geringe* interstitiëele bindweefselwoekering en secundaire vettige degeneratie van de piskanaaltjes.

De waarnemingen 1 en 2 zijn beide afkomstig van denzelfden patiënt. Het is jammer, dat hier geen eiwit-bepaling, volgens ESBACH, is geschied; daardoor kon een nauwkeurig oordeel over de hoeveelheid uitgescheiden eiwit niet verkregen worden. De kookproef was evenwel *sterk* positief. De sterke verhooging van het chol.-gehalte van het serum op den eersten dag is, naar analogie met de andere nephrosegevallen, gemakkelijk te begrijpen. Waarom bij de tweede bepaling een zooveel geringere hoeveelheid chol. werd gevonden, is voorloopig niet te verklaren. Hoewel de patiënt niet lang na de tweede bloedafneming succombeerde, mag men toch niet aannemen, dat hier een prae-agonale daling in het spel was. Immers, hoewel vroegere schrijvers wel

eens aannamen, dat het chol.-gehalte in zekere mate een indicator was van het algemeene welbevinden, zoodat het achteruitgaan van den gezondheidstoestand met een daling van het chol.-gehalte zou gepaard gaan, blijkt het onjuiste van deze opvatting uit de gevallen van de secundaire schrompelnieren, waarop wij nader terugkomen.

Het geval no. 3 heeft betrekking op een amyloid schrompel-nier, waarbij dus veel parenchym gedegenereerd is en dat klinisch het beeld van een nephrose met schrompeling vertoont. Wij vonden daar een *normale* waarde aan serum-chol. Een *zuiver* geval van nephrose is ook dit echter niet. Het lage soortelijk gewicht van de urine, het erythrocyten bevattende sediment, het vergroote cor, de verhoogde bloeddruk en de azotaemie wijzen er op, dat een schrompelings-proces aan den gang is. Een zuivere amyloid-nier is klinisch niet te onderscheiden van een nephrose; een amyloid-schrompelnier vertoont geheel hetzelfde beeld als een nephrotische schrompelnier. Dubbelbrekende stof werd met het polarisatie-microscoop slechts in nauwelijks aantoonbare hoeveelheid aangetroffen.

Omtrent de gevallen van zwangerschapsnier heerscht verschil van meening over de vraag in welke groep van nierziekten zij ondergebracht moeten worden. VOLHARD rekent ze tot de diffuse hypertonische nephritis, terwijl TREUB e.a. ze tot de nephrosen rekenen, dus tot de vormen met overwegende parenchym-beschadigingen. Het komt mij voor, dat men met het oog op de klinische verschijnselen, eenerzijds op den verhoogden bloeddruk en het erythrocyten bevattende urine-sediment, anderzijds op de groote hoeveelheid eiwit en de oedemen, noch van een nephrose, noch van een nephritis mag spreken, doch van eene combinatie van die twee.

Ondanks de sterke laesie van het parenchym en ondanks het ver gevorderd stadium van de graviditeit (GRIGAUT) is het chol.-gehalte van het serum slechts bij het laatste van deze 4 gevallen sterk verhoogd: 3750 mgr. per L. In het eerste geval is het aan den hoogen kant van het normale: 2340 mgr. per L.; in het tweede geval binnen de grenzen van het normale 2130 mgr. per L., in het derde geval duidelijk verhoogd: 2850 mgr. per L. Het hooge cijfer van het 4e geval is des te merkwaardiger, omdat het juist deze patiënte was, die één dag vóór het bloedonderzoek bevallen was. Nu geven alle curven, die over het verloop van den chol.-spiegel in het serum bij graviditeit gepubliceerd zijn, een geleidelijke vermeerdering daarvan aan tot aan het einde der zwangerschap, om direct na de bevalling snel te dalen. In vergelijking met de vorige drie gevallen zou men dus verwachten, dat een lager chol.-gehalte had moeten gevonden worden. Het tegendeel was echter het geval, terwijl alle andere omstandigheden nagenoeg dezelfde waren.

Bepaalde conclusies laten zich uit deze gevallen niet trekken. Andere oorzaken, zooals temperatuurs-verhoogingen enz., die op het chol.-gehalte van het serum invloed hadden kunnen uitoefenen, waren niet aanwezig.

In de urine kwam geen dubbelbrekende substantie voor.

Uit deze zeven gevallen van hoofdzakelijk of overwegende parenchym-beschadiging der nieren, waarvan de meeste niet tot obductie kwamen, kan niet opgemaakt worden of van een parallel gaan van de hoeveelheid beschadigd parenchym, voor zoover dit uit de klinische verschijnselen is op te maken, met het chol.-gehalte van het serum, sprake is.

Onze volgende groep bevat 11 bepalingen bij gevallen

van secundaire en genuïne *schrompelnier.* Welke de aetiologie dezer schrompelnieren geweest is (diffuse glomerulo-nephritis, scarlatina, of iets anders) is voor de verschillende gevallen niet meer na te gaan.

Behalve het laatste zijn al deze gevallen tot sectie gekomen en kon dus de klinische diagnose aan de pathologisch-anatomische getoetst worden. Wat uit de klinische gegevens vermoed werd, nl. dat bij de meeste patiënten een min of meer sterke „nephrotischen Einschlag" aanwezig zou zijn, werd bij de sectie niet bevestigd door het vinden van een minder of meer sterk aanwezig zijn van parenchymateuse veranderingen.

Invloeden, waarvan het bekend is, dat zij een verandering van het chol.gehalte kunnen bewerken, zooals temperatuurs-verhooging enz., waren niet aanwezig. Alleen was in geval 11 eene duidelijke vervetting van het parenchym te vinden. Gaat men nu de chol.-waarden in de tabel na, dan ziet men, dat juist het chol.-gehalte in geval 11 het allerhoogste is: 3975 mgr. per L.. Of de vervetting het gevolg is van den hoogen chol.-spiegel in het bloed of dat zij aan de hooge waarde voorafgaat, laten wij nu in het midden. Wij waren, helaas, niet in de gelegenheid meer van die gevallen met vervetting te onderzoeken; dit is vooral daarom te betreuren, omdat deze gevallen in zeker opzicht te beschouwen zijn als tusschenvormen tusschen de zuivere nephrosen en de zuivere schrompelnieren. Dat hierbij dus een hoog chol.-gehalte gevonden zou worden, was te verwachten.

Minder gemakkelijk is het, om uit de waarden voor het chol.-gehalte der andere gevallen dezer groep eenige gevolgtrekking te maken. In de gevallen 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15,

16, 17 en 18 loopen de chol.-spiegels tamelijk ver uiteen. Wij vonden als laagste waarde (geval 16) 1200 mgr. per L. en als hoogste waarde (geval 15) 3035 mgr. per L., dus een ongeveer normaal gemiddelde van 1900 mgr. per L. voor de acht gevallen. Het is natuurlijk duidelijk, dat men hieruit niet mag afleiden, dat het chol.-gehalte bij secundaire schrompelnieren normaal is (zie Hoofdstuk 3).

Daar bij *alle* patiënten op één na, dezer groep een retinitis albuminurica bestond, kan deze locale cholesteatose dus niet verantwoordelijk gesteld worden voor het aanzienlijk uiteen loopen van de gevonden hoeveelheden cholesterine in de verschillende gevallen,

Uit onze tabel blijkt evenzeer, dat de *graad der oedemen* in de een of andere richting geen gelijken tred houdt met de gevonden verschillen. Evenmin gaan de verschillen parallel *met den bloeddruk*, noch vermoedelijk met de hoeveelheid uitgescheiden *eiwit*: immers in geval 13 vonden wij bij 4 % eiwit een chol,-gehalte van 3035 mgr. per L. en in geval 15, met 3 % eiwit, een chol.-gehalte van 1200 mgr. per L.

Om over deze vraag een stellige uitspraak te kunnen doen, zou men de hoeveelheid per dag uitgescheiden eiwit of het gemiddelde uit vele dagen moeten kennen en niet alleen de concentratie, zooals die met de proef van ESBACH bepaald wordt. In onze gevallen was dit evenwel niet mogelijk, daar vele patiënten incontinent waren en een juist inzicht in de hoeveelheid urine dus niet te verkrijgen was.

Ook met den *leeftijd* bleek geen verband te bestaan.

Een andere factor, aan welken men eenigen invloed op het chol.-gehalte zou kunnen toeschrijven, is het *ureum-*

gehalte. In 10 van de 11 gevallen dezer groep werd het ureum-gehalte van het bloed derhalve bepaald. Uit het bijgaand tabelletje, waarin de gevonden cijfers naast elkaar geplaatst zijn, ziet men, dat er in het geheel geen vaste verhouding bestaat tusschen het ureum-gehalte en het chol.-gehalte.

Hoeveelheid in bloed aanwezig.

	UREUM.	CHOL
Geval 1	2450	1935
„ 2	3160	1780
„ 3	3500	3975
„ 4	3500	2280
„ 5	3400	3035
„ 6	5600	1975
„ 7	3000	1200
„ 8	2400	1300
	800	3165
	450	1475

Zooals wij reeds op een andere plaats in dit proefschrift hebben mede gedeeld, meende men vroeger wel, dat, naar mate de algemeene toestand achteruitging en de patiënt meer zijn einde naderde, het chol.-gehalte van het serum zou dalen. Dit paste dan tevens goed in de theorie, dat chol. een beschuttende werking tegen giftige stoffen kon uitoefenen, immers hoe meer de algemeene toestand verergerde, des te meer chol. zou dan voor de beschuttende werking aan de circulatie onttrokken zijn geworden en des te minder dus in het serum teruggevonden worden. De gegevens van mijne gevallen ondersteunen deze meening echter geenszins. Het is jammer, dat wij niet in de geleheid waren om meer patiënten op verschillende tijdstippen

vóór den dood te onderzoeken. Dan toch zouden wij ons beter hebben kunnen overtuigen van het al of niet van elkaar afhankelijk zijn van deze momenten. Alleen de bepalingen onder 8 en 9 der tabel, die beide van denzelfden patiënt afkomstig zijn, stellen ons in staat om de cijfers op verschillende tijdstippen vóór den dood met elkander te vergelijken. De eerste bepaling geschiedde vijf weken, de laatste 2 weken vóór den dood; in die drie weken was de patiënt sterk achteruit gegaan. De gevonden waarden: 1935 en 1700 mgr. per L. verschillen te weinig om daaruit eenige conclusie te trekken. Maar nog uit andere gevallen van deze groep kan men afleiden, dat het niet van invloed is of men de bepaling langeren of korteren tijd vóór den dood verricht. De hoogste waarde toch: 3975 mgr. per L. werd gevonden bij een patiënt, wiens bloed één dag vóór den dood werd afgenomen. Daar hier evenwel een vettige degeneratie in de nier gevonden werd, waaraan het hooge gehalte zou kunnen toegeschreven worden, mag dit geval niet als volkomen bewijzend worden beschouwd.

Vergelijkt men echter de gevallen 8 en 13 met elkaar of 12 en 15, dan blijkt toch wel, dat de hoogte van den chol.-spiegel onafhankelijk is van den tijd, die tusschen de bepaling en den exitus letalis is verloopen:

in geval 8 werd 5 weken vóór den dood 1935 mgr. per L. gevonden,

in geval 13 werd 2 weken vóór den dood 3035 mgr. per L. gevonden;

in geval 12 werd 2 dagen vóór den dood 2280 mgr. per L. en

in geval 15, 4 weken vóór den dood 1200 mgr. per L. gevonden.

Door STEPP wordt aangegeven, dat de *duur* van de ziekte invloed zou hebben op het chol.-gehalte. „Hoe langzamer een geval verloopt en hoe duidelijker de schrompelingsprocessen zijn, hoe sterker retentie er is, des te minder vindt men een verhooging van het chol.-gehalte." Nu hebben wij al gezien, dat dit in elk geval niet uitkomt voor wat betreft de retentie, maar als wij onze tabel weer naslaan en den duur van de gevallen met de hoogte der daarbij behoorende chol.-waarden vergelijken, dan blijkt ook alweer, dat deze twee geen verband met elkander houden (zie hierover ook geval no. 27, waar bij, een roodvonk-nephritis, die eerst korten tijd aan den gang is, een laag chol.-gehalte gevonden werd).

In geval no. 8, acht jaar bestaande, vonden wij 1935 mgr. per L.

In geval no. 10, 17 jaren bestaande, 1790 mgr. per L.

In geval no. 11, twee jaar bestaande, 3975 mgr. per L.

In geval no. 12, vijf jaar bestaande, 2280 mgr. per L.

In geval no. 13, tien jaren bestaande, 3035 mgr. per L.

In geval no. 14, voor het eerst bij de opneming bemerkt, 1975 mgr. per L.

In geval no. 15, waarvan niet uit te maken was, hoe lang het bestond, 1200 mgr. per L.

Nu mag men op het aantal jaren, dat, volgens de mededeeling der patiënten, de ziekte zou bestaan, niet al te veel afgaan. Het is zeer goed mogelijk, dat de ziekte in werkelijkheid al veel langer heeft bestaan dan werd opgegeven. Ook omtrent de snelheid van het schrompelingsproces kan de opgegeven duur der ziekte niet veel leeren, daar het zeer wel mogelijk is, dat dit schrompelingsproces tegen het einde der ziekte langzamer of sneller verloopt dan in

een vroeg stadium der ziekte. Wij voor ons gelooven dan ook niet, dat STEPP gelijk heeft.

Resumeerende komen wij tot het besluit, dat wel is waar in vele gevallen van die nieraandoeningen, bij welke het schrompelingsproces overweegt, eene verhooging van het chol.-gehalte te vinden is, doch dat dit lang niet steeds het geval is en dat omtrent de factoren, die hierop invloed uitoefenen, nog niets bekend is.

Nog op één punt moeten wij een oogenblik de aandacht vestigen en wel op het aanwezig zijn van de retinitis albuminurica, die in bijna al onze gevallen van schrompelnier voorkwam. Uit ons lijstje van zeven bepalingen is, in tegenstelling met de meening van CHAUFFARD e.a., wel dit met zekerheid te zeggen, dat voor het tot stand komen van het exsudaat in de retina, dat, volgens LAUBER en ADAMUCK, — later door CHAUFFARD bevestigd, maar door anderen ontkend [1] [2] — uit chol.-ester bestaat [3] [4], de hyperchol.aemie geen vereischte is. In een zoo juist verschenen artikel komt GAUDISSART [5] tot dezelfde conclusie.

---

[1] Mawas: Ct. r. de la Soc. de Biol. 1913. blz. 86.
[2] Mawas: Ref. Ann. d'Occulistique 1916. blz. 49.
[3] Ct. v. de la Soc. de Biol. 1912. II. blz. 283.
[4] Arch. f. Ophtalm. 1909. 71. blz. 429.
[5] Presse médicale 9 Novembre 1921.
Nader geraadpleegd de literatuur:
D. Arch. f. klin. Med. Bd. 103.
D. Arch. f. klin. Med. Bd. 127. Stepp.
D. Arch. f. klin. Med. Bd. 128. Port.
Berl. klin. W. 1913. 8 D. Klinkert.
Med. klin. 1914. 28 Pribram.
Med. klin. 1921. 1 Pribram.
D. Arch. f. klin. Med. 1920. 133 Grosz.
Biochem. Z. schr. 1918. 88. 90. 92. Feigl.

Dat voor het optreden van een locale cholesteatose, zooals de arcus senilis is (PIERRE MARIE), de hyperchol. aemie evenmin een vereischte is, blijkt uit de laatste drie bepalingen onzer groote tabel.

Of er tijdens het tot stand komen van dezen arcus senilis een tijdelijke vermeerdering van het chol. in het bloed heeft bestaan, is nu natuurlijk niet meer uit te maken.

Van de arterio-sclerotische schrompelnieren konden wij 8 gevallen onderzoeken. Het waren alle gevallen met hoogen bloeddruk, met urine van een normaal soortelijk gewicht, met erythrocyten in het sediment en zonder oedemen, zonder afwijkingen in den fundus oculi en zonder ureum-retentie. Bij beschouwing van de cijfers onzer tabel blijken wederom zoowel de leeftijd als de bloeddruk en het ureum-gehalte enz. zonder invloed te zijn. Hoewel in deze gevallen geen teekenen aanwezig waren van parenchymateuse degeneratie, (want bij alle bevatte de urine slechts weinig eiwit en ontbraken oedemen), zijn er toch gevallen bij, met een hoog cholesterine-gehalte. Evenmin als bij de vorige groep is hierin eenige regelmaat te ontdekken.

RÉSUMÉ.

Uit het materiaal, dat mij ten dienste stond voor het onderzoek van het serum van oude menschen, kon ik geen steun putten voor de theorie van CHAUFFARD, dat aan cholelithiasis een hyperchol.-aemie moet voorafgaan, of dat deze aandoening door een vermeerdering van cholesterine in het serum begeleid wordt.

Uit de gevallen, die ik onderzocht, bleek, dat er geen verhouding bestaat tusschen de hoeveelheid serum-cholesterine en den graad van retentie-icterus.

De appreciatie van de gevonden getallen-waarden voor het serum-cholesterine door de verschillende onderzoekers, geschiede slechts met strenge critiek.

Na een eenvoudigen maaltijd behoeft het cholesterine-gehalte van het serum bij den mensch niet te stijgen.

Na phenylhydrazine-inspuiting bij een hond, dus destructie van roode bloedlichaampjes, treedt veelal een duidelijke vermeerdering van het gehalte aan cholesterine in het serum op.

De meening, dat door een cholesterine-rijk dieet een vermeerdering van cholesterine in de gal zou optreden, wordt door mijne proeven niet bevestigd.

De bepaling van de galzure zouten, bij het geval op bladz. 55 beschreven, geeft eenigen steun aan de opvatting van CZYLARZ, dat bij een cholesterine-rijk dieet wel de

hoeveelheid galzuren in de gal stijgt, maar niet de hoeveelheid cholesterine.

De bepaling van het cholesterine bij nierziekten is niet in staat geweest een bepaald symptoom of een bepaald type van nieraandoeningen in verband te brengen met de hoeveelheid dezer stof in het serum.

TABEL.

EIGEN GEVALLEN VAN NIERZIEKTEN.

	LEEFTIJD	GESLACHT	DIAGNOSE.	S.G. URINE	EIWIT (Esbach)	SEDIMENT	BLOEDDRUK (Riva Rocci)	OEDEMEN.	CHOLESTERINE-GEH. in mgr. p. Liter.	UREUM in mgr. p. L.	HART.	FUNDUS OCULI.	GEWICHT BIJNIER.	OPMERKINGEN.
							GROEP 1.							
I	25 jaar	M.	Sublimaat-nephrose.	Te weinig urine voor onderzoek.	Veel.	Massa cylinders, leucocyten. Enkele dubbelbrekende stoffen.	Te ziek voor bepaling.	Geen.	5750	—	Niet vergroot.	Geen afwijkingen.	—	Onderzoek ongeveer 18 uur na inneming.
II	25 „	M.	Sublimaat-nephrose.	Te weinig urine voor onderzoek.	Veel.	Massa cylinders, leucocyten. Enkele dubbelbrekende stoffen.	Te ziek voor bepaling.	Geen.	1417	—	Niet vergroot.	Geen afwijkingen.	—	Dezelfde patiënt als boven, 2 dagen na inneming.
III	43 „	Vr.	Amyloïd-schrompelnier.	Laag.	4.5 ‰	Vele cylinders. Enkele leuco- en erythro-cyten. Geen tubercel-bacillen, geen dubbelbrekende stoffen.	158	Geen.	1570—1400 1485	1500	Naar links vergroot.	Geen afwijkingen.	—	Geen teekenen van amyloïd van andere organen. Spondylitis tuberculosa en tuberculosis pulmonum.
IV	39 „	Vr.	Zwangerschapsnier. Ecclampsie.	Normaal.	12 ‰	Massa cylinders. Enkele witte en roode bloedlichaampjes. Geen dubbelbrekende stoffen.	210	Duidelijk.	2300—2380 2340	—	Normaal.	Geen afwijkingen.	—	Serum één week vóór partus onderzocht. Spontane, ecclamptische aanvallen.
V	33 „	Vr.	Zwangerschapsnier. Ecclampsie.	Normaal.	Te veel voor Esbach; niet af te lezen.	Massa cylinders. Enkele witte en roode bloedlichaampjes. Geen dubbelbrekende stoffen.	180	Duidelijk.	2180—2080 2130	—	Normaal.	Geen afwijkingen.	—	Serum 5 dagen vóór partus onderzocht. Sectio Caesarea. Ecclamptische aanvallen.
VI	26 „	Vr.	Zwangerschapsnier. Ecclampsie.	Normaal.	18 ‰	Enkele cylinders. Leuco- en erythro-cyten.	168	Duidelijk.	2850—2850 2850	483	Normaal.	Geen afwijkingen.	—	Serum-onderzoek één dag vóór de bevalling. Primipara. 33e week.
VII	28 „	Vr.	Zwangerschapsnier. Ecclampsie.	Normaal.	16 ‰	Leucocyten en erythrocyten Geen dubbelbrekende stoffen.	—	Duidelijk.	3850—3650 3750	270	Normaal.	Geen afwijkingen.	—	Serum-onderzoek één dag ná de bevalling.
							GROEP 2.							
VIII	54 „	M.	Secundaire schrompelnier. *Sectie:* Nephrocirrhosis chron. secundaria.	Laag.	Veel.	Vele cylinders. Leucocyten, enkele erythrocyten.	195	Gering.	1970—1900 1935	2450	Naar links vergroot.	Retinitis albuminurica.	30 gram.	Vijf weken vóór den dood onderzocht.
IX	54 „	M.	Secundaire schrompelnier.	Laag.	Veel.	Vele cylinders, Leucocyten, enkele erythrocyten.	195	Gering.	1700—1700 1700	—	Naar links vergroot.	Retinitis albuminurica.	30 gram.	Twee weken vóór den dood.
X	22 „	Vr.	Secundaire schrompelnier. *Sectie:* Nephrocirrhosis secundaria.	Normaal.	6 ‰	Vele cylinders. Vele erythrocyten.	Gespannen. Te ziek voor Riva Rocci	Geen.	1780—1800 1790	3160	Naar links vergroot.	Geen afwijkingen.	17 gram.	Convulsies. Na één dag overleden. Uraemie.
XI	31 „	Vr.	Secundaire schrompelnier. *Sectie:* Nephrocirrhosis sec.	Laag.	14 ‰	Vele cylinders en roode bloedlichaampjes.	230	Geen.	3800—4150 3975	3500	Naar links vergroot.	Retinitis albuminurica.	23 gram.	Convulsies. Na één dag overleden. Uraemie.
XII	35 „	Vr.	Secundaire schrompelnier. *Sectie:* Nephrocirrhosis sec.	Incontinentia urinae.	Veel.	Vele cylinders en roode bloedlichaampjes. Enkele leucocyten.	220	Gering.	2280	3500	Naar links vergroot.	Retinitis albuminurica.	18 gram.	Na twee dagen overleden. Uraemie.
XIII	14 „	M.	Secundaire schrompelnier. *Sectie:* Nephritis chronica interstitialis secundaria.	Laag.	4 ‰	Vele erythrocyten, enkele cylinders en leucocyten.	190	Gering.	3100—2970 3035	3400	Naar links vergroot.	Retinitis albuminurica.	10 gram.	Na twee weken overleden. Uraemie.
XIV	49 „	M.	Genuïne (?) schrompelnier. *Sectie:* Nephrocirrhosis secundaria.	Laag.	Veelal incontinent.	Erythrocyten en cylinders.	190	Gering.	2000—1950 1975	5600	Naar links vergroot.	Retinitis albuminurica.	20 gram.	Na twee dagen overleden.
XV	42 „	Vr.	Secundaire schrompelnier. *Sectie:* Primaire schrompelnier.	Laag.	3 ‰	Witte bloedlichaampjes.	200	Matig.	1150—1250 1200	3000	Naar links en rechts vergroot.	Retinitis albuminurica.	18 gram.	Na ongeveer 4 weken overleden.
XVI	—	Vr.	Secundaire schrompelnier.	Laag.	Veel.	Geen cylinders.	130	—	1250—1350 1300	2400	Naar links vergroot.	—	—	Tevens cirrhosis hepatis.
XVII	64 „	M.	Arterio-sclerotische schrompelnier. *Sectie:* Genuïne schrompelnier.	Normaal.	Weinig.	—	240	Spoor.	1450—1500 1475	450	Naar links vergroot.	Retinitis albuminurica.	19 gram.	Coëfficiënt van Ambard normaal: 0.09.
XVIII	22 „	M.	Chronische glomerulonephritis. *Sectie.*	Normaal.	12 ‰	Hyaline- en korrel-cylinders, leucocyten en erythrocyten.	160	*Geweldig.*	3040—3290 3165	800	Weinig vergroot.	Geen afwijkingen.	Normale grootte.	Punctie met Curschmann's troicart.
							GROEP 3.							
XIX	60 „	Vr.	Arterio-sclerotische schrompelnier.	Normaal.	Spoor.	Leucocyten, erythrocyten en cylinders.	240	Geen.	2520—2430 2465	1180	Naar links vergroot.	Geen afwijkingen.	—	—
XX	60 „	Vr.	Arterio-sclerotische schrompelnier.	Normaal.	Spoor.	Leucocyten, erythrocyten en cylinders.	240	Geen.	2550—2400 2475	500	Naar links vergroot.	Geen afwijkingen.	—	Drie maanden later dan de vorige onderzocht.
XXI	56 „	M.	Arterio-sclerotische schrompelnier.	Normaal.	Weinig.	Vele leucocyten, erythrocyten, gegranuleerde cylinders.	210	Licht.	3000—3250 3125	520	Naar links vergroot.	Geen afwijkingen.	—	Coëfficiënt van Ambard te hoog: 0,106.
XXII	72 „	Vr.	Arterio-sclerotische schrompelnier.	Dikwijls iets te laag.	Weinig.	Enkele cylinders en leucocyten.	200	Geen.	1450—1470 1460	425	Naar links vergroot.	Geen afwijkingen.	—	—
XXIII	75 „	M.	Arterio-sclerotische schrompelnier.	Normaal.	Zwak.	Enkele cylinders, erythro- en leuco-cyten.	215	Geen.	2200—2250 2225	—	Naar links vergroot.	Geen afwijkingen.	—	Arcus senilis.
XXIV	59 „	Vr.	Arterio-sclerotische schrompelnier.	Normaal.	1 ‰	Enkele cylinders en leucocyten.	220	Geen.	1800—1825 1812.5	500	Iets te groot.	Obscuratio lentis senelis.	—	—
XXV	38 „	M.	Arterio-sclerotische schrompelnier.	Normaal.	1 ‰	Leucocyten, erythrocyten, gekorrelde cylinders.	205	Geen.	2350	1230	Iets te groot.	Geen afwijkingen.	—	Amaurosis.
XXVI	72 „	Vr.	Arterio-sclerotische schrompelnier.	Iets te laag.	Weinig.	Leucocyten, epitheelcellen, geen cylinders.	195	Geen.	1950	470	Weinig vergroot.	Myopische afwijkingen.	—	
XXVII	12 „	Vr.	Roodvonk-nephritis.	Normaal.	Veel.	Cylinders, erythrocyten en leucocyten.	125	Geen.	1340—1375 1360	330	Normaal.	Geen afwijkingen.	—	Convulsies. Amaurosis bij opneming. Uraemie, vóór 3 weken roodvonk.
XXVIII	62 „	Vr.	Chronische nephritis met diabetes.	Normaal. *)	2,5 ‰	Veel leucocyten, erythrocyten en cylinders.	Gespannen.	Gering.	3190—3110 3150	1170	Naar links vergroot.	Retinitis diabetica.	—	* In suikervrije perioden. Niet uit te maken welke vorm van nephritis, aangezien niet alle gegevens aanwezig waren.
XXIX	46 „	Vr.	Arterio-sclerotische schrompelnier met diabetes.	Normaal.	Weinig.	Leucocyten en erythrocyten.	220	Geen.	2670—2600 2635	165	Naar links vergroot.	Retinitis diabetica.	—	

IN LIBRIS SAPIENTIA